

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

N°

74

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Monique LARRIVÉ

Née le 24 février 1919, à Paris

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômée d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail

Présentée et soutenue publiquement le 15 AVR 1943 194

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

OSTÉOSES MÉTALLIQUES

Cadmium, Plomb, Bismuth

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **LARRIVÉ.**

Prénom : **Monique.**

Nom de jeune fille :

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

LARRIVÉ (Monique). — Contribution à l'étude des ostéoses métalliques. Cadmium, Plomb, Bismuth. — *Paris, Jouve et C^{ie}, 1943, in-8°, 93 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

2

LARRIVÉ (Monique). — Contribution à l'étude des ostéoses métalliques. Cadmium, Plomb, Bismuth. — *Paris, Jouve et C^{ie}, 1943, in-8°, 93 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

3

LARRIVÉ (Monique). — Contribution à l'étude des ostéoses métalliques. Cadmium, Plomb, Bismuth. — *Paris, Jouve et C^{ie}, 1943, in-8°, 93 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

4

LARRIVÉ (Monique). — Contribution à l'étude des ostéoses métalliques. Cadmium, Plomb, Bismuth. — *Paris, Jouve et C^{ie}, 1943, in-8°, 93 p.*

(*Th. Méd. (Et.), Paris, 1943, N°.....*)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Monique LARRIVÉ

Née le 24 février 1919, à Paris

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômée d'Hygiène Industrielle et de Médecine du Travail

Présentée et soutenue publiquement le 194

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

OSTÉOSES MÉTALLIQUES

Cadmium, Plomb, Bismuth

Président : M. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1943

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUÉNU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FISSINGER.
	HARVIER.
	PASTEUR-VALLERY-
	RADOT.
	CATHALA.
	Robert DEBRÉ.
	LAIGNEL-LAVASTINE
	GOUGEROT.
	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CADENAT.
	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	LÉVY-SOLAL.
	PORTES.
	MOCQUOT.
	LEVEUF.
	LOEPER.
	LEMAITRE.
	BROCC.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	DONZELOT.
	Clovis VINCENT.
	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique	
Clinique de cardiologie	
Clinique de neuro-chirurgie	
Assistance médico-sociale	
Professeurs sans chaire	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET..... Bactériologie.
 BOULIN..... Pathologie médicale.
 BROUET..... Pathologie médicale.
 BULLIARD.... Histologie.
 CACHERA..... Pathologie médicale.
 CORDIER..... Anatomie.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE..... Anatomie pathologique.
 DELAY..... Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.)... Physique.
 DESOILLE..... Médecine légale.
 DIGONNET.... Obstétrique.
 DOGNON..... Physique.
 FEVRE..... Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD.... Parasitologie.
 GARCIN..... Pathologie médicale.
 M^{lle} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.

MM.

DE GENNES... Pathologie médicale.
 HAGUENAU... Pathologie médicale.
 LACOMME..... Obstétrique.
 LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
 LENÈGRE..... Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 MARCHAL.... Pathologie médicale.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET... Pathologie médicale.
 MOUQUIN..... Pathologie médicale.
 PATEL..... Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgical
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET..... Physiologie.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SICARD..... Pathologie chirurgicale.
 SOULIE..... Pathologie médicale.
 SUREAU..... Obstétrique.
 TURPIN..... Pathologie médicale.
 WILMOTH.... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÈGES RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN..... Anatomie pathologique.

MM.

LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRULÉ		GATELLIER...	
CHABROL.....		de GAUDART	
CHEVALLIER...		d'ALLAINES	
LAROCHE Guy...		MOULONG UET	
LIAN		MOURE	
MOREAU.....			
SÉZARY			

MM.	
ÉCALLE.....	Clinique obstétricale.
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR LÉON LARRIVÉ (*in memoriam*)

A MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON VÉNÉRÉ MAÎTRE

LE PROFESSEUR N. FIESSINGER

Professeur de Clinique médicale
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*Qu'il daigne agréer l'expression de ma
profonde gratitude.*

AU DOCTEUR M. GAULTIER

Ancien Chef de clinique de la Faculté
Médecin-assistant de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
m'a guidé de ses conseils.*

*Qu'il trouve ici l'assurance de ma très
grande reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stages :

1936-1937 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

1937-1938 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. MARTIN

Externat :

1938-1939 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BASSET

1939-1940 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

1940-1941 :

MONSIEUR LE DOCTEUR HEUYER

1941-1942 :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

1942-1943 :

1^{er} semestre : MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY

2^e semestre :

1^{re} moitié : MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

2^e moitié : MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES OSTÉOSES MÉTALLIQUES

Cadmium, Plomb, Bismuth

INTRODUCTION

Des travaux sur les lésions osseuses observées au cours de l'intoxication chronique par le cadmium ayant été publiés récemment, nous avons pensé intéressant de rechercher si, dans la littérature, des manifestations analogues avaient déjà été signalées, soit dans l'intoxication par le cadmium, soit au cours d'intoxications provoquées par d'autres métaux, en particulier pour des métaux d'usage fréquent, soit dans l'industrie, soit en thérapeutique.

En 1874, WEGNER signalait l'apparition de modifications du squelette qu'il nommait « ostéosclérose », siégeant à l'extrémité de la diaphyse des os longs, et survenant à l'occasion de l'absorption par des enfants rachitiques, dans un but thérapeutique, de Phosphore inorganique.

En 1918, PHEMISTER décrivit des ombres radiologiques apparaissant au niveau des os longs des enfants après l'administration de très petites doses de phosphore.

Mais il ne s'agissait là que d'un métalloïde.

En 1908-1911, STOELTZNER-LEHNERDT et CANETTO constatèrent expérimentalement l'apparition de modifications osseuses à la suite de l'absorption de sels de strontium.

Cependant, en réalité, il faut arriver en 1930 pour trouver une étude véritablement détaillée des lésions osseuses provoquées par les métaux. C'est PARK, qui, en 1930, eut le mérite, en collaboration avec JACKSON et KAJDI, de donner pour la première fois une description des changements radiologiques produits par le plomb chez les enfants et les jeunes animaux. Il fut suivi rapidement par d'autres auteurs américains VOGT et CAFFEY, puis reprit lui-même cette étude dans un ouvrage approfondi, observant les modifications osseuses d'origine saturnine tant au point de vue clinique et radiologique, qu'au point de vue expérimental et anatomo-pathologique.

En 1936, un auteur suisse, ASKANASY, signalait de son côté, des faits comparables chez l'adulte.

D'autres auteurs ont rapporté depuis des observations de même ordre avec d'autres métaux, en particulier le bismuth, le fer et tout dernièrement avec le cadmium.

Le but de ce travail est de rapporter ces travaux épars, au moins dans leurs lignes essentielles, en essayant d'en dégager les points communs et en recherchant les applications d'ordre pratique et pathogénique que l'on peut en tirer.

C'est ainsi que nous étudierons successivement le

cadmium, le plomb, le bismuth qui semblent donner les lésions les plus probantes du système osseux ; puis le fer, le sélénium, le beryllium, le strontium, etc..., classant dans un dernier groupe un certain nombre de métaux tel que le mercure qui, à notre connaissance, n'ont jamais été signalés comme susceptibles de provoquer des lésions osseuses.

Dans une deuxième partie, nous essaierons de tirer de cet ensemble de faits quelques déductions d'ordre pathogénique.

Précisons que nous passons volontairement sous silence les lésions osseuses dues au fluor et ceci pour deux raisons :

- d'une part, le fluor est un métalloïde et nous entendons nous limiter strictement à l'étude des métaux ;
 - d'autre part, les troubles qu'il est susceptible de provoquer ont fait l'objet de nombreux travaux et nous jugeons inutile d'y revenir ici.
-

PREMIÈRE PARTIE

I

LE CADMIUM

Dans la séance du 5 juin 1942 de la Société médicale des Hôpitaux. MM. NICAUD, LAFITTE et GROS, après avoir rapporté un cas de syndrome de Milkman chez un ouvrier d'une usine de cadmium, faisaient une étude générale sur les lésions osseuses de l'intoxication chronique par ce métal, étude que MM. LAFITTE et GROS reprenaient un peu plus tard dans un article publié par la *Presse médicale*.

N'ayant pu retrouver que des faits comparables aient déjà été signalés, nous nous contenterons de rappeler brièvement les notions qui ont été exposées par les auteurs précédemment cités.

Une condition étiologique se dégage de l'ensemble des observations relatées. Dans tous les cas, il s'agissait d'une intoxication professionnelle frappant par conséquent des sujets adultes. Le fait peut s'expliquer

par le défaut d'emploi du métal dans la vie courante et en thérapeutique. D'autre part, tous les ouvriers atteints étaient des professionnels du cadmium de longue date, ayant eu des contacts prolongés et répétés avec le toxique. Le délai le plus court d'apparition des premiers signes fonctionnels ayant pu attirer l'attention sur le système osseux a été de cinq ans. Les autres cas se manifestèrent au bout de six, huit, et même onze années.

L'intoxication se fait par l'intermédiaire de la poudre de cadmium qui pénètre dans l'organisme, soit par la voie respiratoire, soit par la voie digestive, soit enfin par la voie cutanée (ces faits ont une importance au point de vue de la prophylaxie à employer dans les usines utilisant le métal).

Cliniquement l'attention est attirée sur le squelette par l'apparition de signes fonctionnels, souvent graves, pouvant aller jusqu'à créer une véritable infirmité. Il s'agit d'un syndrome douloureux, fait de douleurs de siège variable : les lombes, les membres inférieurs le plus souvent, s'accompagnant dans quelques cas d'une gêne considérable de la marche.

Contrastant avec cet ensemble de signes fonctionnels importants : l'absence à peu près complète de tout symptôme physique, au moins dans la plupart des cas.

L'état général témoigne, dans plusieurs cas, de l'intoxication ; il existe en effet un teint terreux, une asthénie plus ou moins marquée, un amaigrissement.

Cependant, seule, la radiographie est caractéristique et permet le diagnostic. Elle révèle la présence de stries osseuses, donnant à première ^evue l'illusion de fractures spontanées, mais ne s'accompagnant jamais de cal ni de déplacement des fragments osseux. Ces lésions s'observent surtout au niveau des fémurs, tibias, péronés ; au niveau du bassin et des omoplates.

L'examen humoral, en particulier le dosage du calcium et du phosphore dans le sang, a donné des résultats variables selon les cas et ne permet ainsi de tirer aucune conclusion.

Voici, au hasard, deux des observations rapportées par les auteurs :

C'est tout d'abord l'histoire d'un ouvrier de 41 ans, travaillant à l'usine de cadmium depuis onze ans. Depuis trois ans (soit au bout de huit ans de manipulation du métal), il se plaint de vifs élancements dans les membres inférieurs, les hanches et les lombes. La marche est très pénible et douloureuse et se fait à petits pas. Peu à peu, le malade est devenu un infirme et se voit obligé d'interrompre son travail.

L'examen ostéoarticulaire est négatif. On note seulement l'existence d'un mauvais état général. Le teint est terreux ; il existe de l'asthénie, de l'amaigrissement. La tension artérielle est à 13-9.

Un examen radiologique de tout le squelette se révèle instructif en montrant l'existence de deux stries fémorales symétriques situées au-dessus de la petite

tubérosité de chaque fémur : il s'agit, de chaque côté, d'une fente linéaire, transversale, bordée en haut et en bas par un liseré dense. Il existe une autre fente linéaire sur le col de l'omoplate droite, ainsi que quelques becs ostéophytiques au niveau de la colonne lombaire.

Cet aspect rappelle tout à fait le syndrome décrit par MILKMANN en 1934.

Toute une série d'examen complémentaires est faite chez ce malade et permet les constatations d'une hypoglycémie à 0,65 et 0,66 gr., d'une anémie modérée : 3.240.000 globules rouges. La calcémie est normale : 104 mgr. La phosphatase (unité Bodansky) : 8,35. Le phosphore minéral : 138 mgr. Une ponction sternale et un dosage de l'acide ascorbique dans les urines sont normaux ainsi qu'un examen électrique des nerfs et des muscles des membres inférieurs.

Une autre observation est celle d'une ouvrière de 48 ans, qui, au bout de six ans de travail à l'usine de cadmium commence à présenter une certaine faiblesse de la jambe gauche accompagnée d'élancements pénibles dans la même zone ainsi que dans les lombes, les côtes, les épaules. La malade a dû cesser son travail. Pour marcher, elle doit se servir d'une canne. Enfin, elle se plaint de troubles dentaires depuis deux à trois ans.

A l'examen, on peut mettre en évidence au niveau du tibia gauche quelques modifications pathologiques : le tibia paraît déformé, épaissi, sensible au palper. Le

teint est terreux. La tension artérielle est de 14-8.

Des radiographies osseuses pratiquées montrent des déformations singulières du tibia gauche : il paraît augmenté de volume, ses bords épaissis, la partie centrale de l'os décalcifiée. L'aspect radiologique est celui d'un tibia pagétique. De plus, au tiers inférieur du péroné droit il existe une strie typique bordée d'un liseré opaque.

Un examen hématologique pratiqué enfin, dénote une certaine anémie à 3.450.000 globules rouges.

Les auteurs rapportent encore quatre autres observations. Elles sont tout à fait semblables à celles que nous venons de décrire. Toutes sont reliées entre elles par la similitude de l'aspect clinique se traduisant, avant tout, par un syndrome fonctionnel douloureux conduisant à l'impotence plus ou moins complète. L'examen clinique peu important révèle peu de signes objectifs en dehors d'une atteinte de l'état général qui semble constante à des degrés divers dans tous les cas cités. L'examen humoral apporte peu d'éclaircissements. Seul, l'examen radiologique permet des constatations particulières en révélant l'aspect de syndrome de Milkman. L'examen systématique du squelette est indispensable : certains os que l'on pourrait croire indemnes en se basant sur la seule clinique, se révèlent en effets porteurs de lésions typiques.

Nous n'avons pu retrouver aucun travail expérimental reproduisant chez l'animal de laboratoire des modifications analogues. Cependant l'origine cadémique de ces phénomènes ne semble pas devoir être

mise en doute. Sur vingt ouvriers d'une usine de cadmium, MM. LAFITTE et GROS en ont trouvé six porteurs des lésions que nous venons de rappeler. On sait par ailleurs la rareté de ce syndrome de Milkmann.

Avant ces six observations de professionnels intoxiqués par le cadmium, il avait été signalé seulement dix cas de ce syndrome dont l'étiologie avait, du reste, été très discutée.

Par quel mécanisme agit le cadmium ? S'agit-il d'une action directe sur le tissu osseux, ou d'une action indirecte ? on ne peut tirer aucune conclusion des faits rapportés ; il faudrait, de toute évidence, compléter la clinique par une étude expérimentale, faire des dépistages et éventuellement des dosages du métal dans les os.

Cependant, il semble que le cadmium soit susceptible de se fixer sur les os. Nous n'en voulons pour preuve que l'aspect particulier des dents des ouvriers du cadmium et que M. LEBOURG a décrit sous le nom de « dent jaune cadmique ».

Les constatations suivantes ont été faites dans une usine d'accumulateurs en 1939, sur les dents des ouvriers manipulant, dans certaines conditions, le cadmium.

Les ouvriers manœuvrant des cuves chaudes d'hydroxyde de cadmium et restant exposés pendant des heures aux vapeurs qui s'en dégagent, présentent une coloration jaune particulière au niveau des dents. Cette coloration disposée en bandes et d'intensité variable du jaune orangé au marron, est plus accentuée

du côté du collet et sur les dents antérieures. Elle va en se dégradant vers les molaires, mais laisse toujours une portion d'émail normal du côté du bord libre. Elle est très adhérente, résistant au grattoir ; ne s'accompagne d'aucune altération gingivale.

Pour M. LEBOURG, cette coloration est due à l'apport direct dans la cavité buccale du cadmium ou de son hydroxyde contenu dans les impuretés de l'air. Elle est due à la formation du sulfure au contact du sulfo-cyanate de la salive. Les ouvriers présentant cet aspect spécial des dents peuvent ne présenter aucun autre trouble. Cependant il y là une preuve de l'absorption chronique de cadmium.

MM. LAFITTE et GROS ne mentionnent pas cette coloration des dents chez leurs ouvriers porteurs de syndrome de Milkman. Ils parlent seulement de troubles dentaires sans préciser autrement.

Y a-t-il fixation du cadmium sur l'ensemble du squelette comme au niveau des dents ? Quels sont les rapports de ce métal avec le calcium ? Ce sont là, des problèmes intéressants qu'il conviendrait d'élucider par une expérimentation appropriée.

Toutefois un résultat semble acquis ; c'est l'influence d'une thérapeutique par le calcium et la vitamine D dans les cas de syndrome de Milkman, qu'ils soient d'origine indéterminée ou dus au cadmium. On associe à cette thérapeutique récalcifiante de l'extrait parathyroïdien. Les résultats ont été excellents dans deux des six cas cités. Un troisième malade en cours de traitement présentait déjà une nette amélio-

ration au moment de la publication du travail que nous avons rappelé ici.

Les auteurs concluent sur la nécessité d'une surveillance radiologique du squelette des professionnels du cadmium de façon à pouvoir mettre en œuvre, aussitôt que possible, la thérapeutique active au premier signe de modification de l'aspect des os. A ce dépistage systématique il convient évidemment d'adjoindre les mesures de prophylaxie élémentaire : la propreté minutieuse des mains après le travail, l'utilité du port de gants et d'un masque, le captage des poussières par l'emploi des procédés habituels d'aspiration.

Ainsi donc, nous venons de constater l'existence indiscutable de lésions osseuses au cours de l'intoxication chronique par le cadmium. Ces lésions peuvent donner un tableau clinique peu caractéristique en lui-même, mais important au point de vue fonctionnel pour le malade qui présente des lésions évidentes à l'examen radiologique du squelette.

Cependant, il subsiste de nombreuses obscurités sur ce syndrome, en particulier au point de vue pathogénique.

II

LE PLOMB

Les premières observations publiées signalant l'apparition de lésions osseuses chez des sujets intoxiqués par le plomb sont celles des auteurs américains PARK, JACKSON et KAJDI, d'une part ; VOGT, d'autre part. Puis différents auteurs se sont occupés de cette question et l'on peut citer les noms de STANLEY RODGERS, PECK, JUPE, ASKANAZY, RUTISHAUSER, GAFFEY, etc.

1^o ETIOLOGIE.

Au point de vue étiologique une notion semble primer les autres : la plus grande fréquence des lésions osseuses d'origine saturnine chez l'enfant que chez l'adulte.

Pour STANLEY RODGERS, PECKE et JUPE, le saturnisme serait plus souvent observé chez le sujet jeune que chez l'adulte (en dehors des cas professionnels) pour trois raisons :

— la fréquence avec laquelle le jeune enfant porte à la bouche tout ce qu'il peut y porter : d'où particulière fréquence de l'intoxication entre 1 et 3 ans ;

— l'enfant est très sujet à l'acidose ce qui peut précipiter une intoxication jusque-là latente. Et ici intervient une notion de pathogénie que nous aurons à reprendre ultérieurement ;

— enfin il a été prouvé expérimentalement que le sujet jeune est très sensible au plomb.

L'intoxication saturnine étant plus fréquente chez l'enfant, il était logiquement normal que les cas de lésions osseuses y soient plus fréquents également. D'autre part, pour les auteurs américains la croissance est une des conditions d'apparition des manifestations osseuses. Nous aurons à revenir également sur ce point.

Cependant, bien que plus fréquentes chez l'enfant, les lésions n'en existent pas moins chez l'adulte. C'est le cas de l'ouvrier saturnin dont ASKANAZY eut l'occasion de faire l'autopsie et dont il rapportait l'observation à la Société médicale de Genève en 1936.

Chez l'enfant, la porte d'entrée la plus fréquente de l'intoxication est la voie digestive : il s'agit presque toujours d'un enfant portant à sa bouche des objets, des jouets en particulier, recouverts de peinture plombifère ; ou bien ce sont des nourrissons, soumis à l'allaitement naturel et dont les mères ou les nourrices utilisent soit des fards, des lotions, des poudres, appliqués sur la poitrine (SUZUCKI et KARECHO), soit des protège-seins en plomb ou en métal plombifère. Moins fréquemment on reconnaît une origine alimentaire à ces intoxications soit par l'intermédiaire

d'aliments contaminés par l'eau, soit que le plomb provienne d'ustensiles de cuisine. Quoiqu'il en soit, le métal ainsi ingéré est absorbé au niveau de l'intestin, puis il passe dans la circulation générale qui le répartit dans l'organisme.

Pour les différents auteurs, la voie cutanée est possible, mais beaucoup plus rare.

Chez l'adulte, le seul cas positif que nous ayons retrouvé est celui d'ASKANAZY. Ici, il s'agissait d'une intoxication d'origine professionnelle, et l'on sait alors l'importance de la voie respiratoire. Elle est susceptible de provoquer des intoxications rapides et graves. La voie cutanée est lente et de peu d'importance pratiquement.

En résumé, deux groupes de sujets sont plus particulièrement susceptibles de présenter des lésions osseuses d'origine saturnine, ce sont :

- d'une part, les enfants qui s'intoxiquent par la voie digestive ;
- d'autre part, les professionnels du plomb, l'inhalation des poussières plombifères jouant ici le rôle primordial dans la détermination de l'intoxication.

Dans tous les cas, il semble qu'un certain laps de temps ait été nécessaire pour réaliser des manifestations de cet ordre et que même lorsque ces lésions étaient découvertes, à l'occasion d'accidents aigus, il s'agissait de lésions déjà anciennes qui étaient restées latentes pendant un temps plus ou moins long. En

effet, nous pouvons dire, tout de suite, que ce ne sont pas les lésions osseuses qui attirent l'attention sur le malade. Elles donnent naissance à peu de troubles et ne sont découvertes qu'à l'occasion d'un examen systématique (radiologique) du squelette.

2^o CLINIQUE ET RADIOLOGIE.

Dans quelles circonstances et à l'occasion de quels troubles ont été décrites ces manifestations osseuses ?

Les auteurs américains PARK JACKSON et KAJDI publiaient, en 1931, les observations de quatre enfants dont l'histoire était tout à fait analogue.

L'une était celle d'un jeune garçon de 13 mois qui fut admis à l'hôpital pour des convulsions généralisées et une constipation importante. L'interrogatoire permettait seulement d'apprendre que l'enfant avait l'habitude de ronger la peinture de son lit, de sa voiture. Normalement constitué, il présentait, outre un certain degré de pâleur, une hypotonie musculaire notable. L'examen neurologique se révélait entièrement négatif ainsi que le reste de l'examen somatique (cœur, poumons, abdomen étaient entièrement normaux). Il n'existait pas de liseré saturnin sur les gencives. A la ponction lombaire on obtenait un liquide céphalo-rachidien normal. Dans le sang existaient des hématies ponctuées. Secondairement apparurent des paralysies partielles, tandis que la température s'élevait aux environs de 40°. L'évolution fut fatale en quelques jours. L'autopsie pratiquée ne révéla aucun

fait important, excepté, à l'analyse chimique, la présence de plomb dans le cerveau.

La seule partie du squelette examinée ici furent les côtes. On constatait à leur niveau les anomalies suivantes : la ligne d'ossification, non irrégulière, formait une large bande nettement dessinée contre le reste de l'os ; elle tranchait par sa couleur plus pâle et était limitée vers l'os par une ligne pâle, spéciale. Le bord regardant vers le cartilage était pâle aussi, mais non dentelé.

Des radiographies des extrémités antérieures de trois côtes moyennes obtenues à l'autopsie ont été faites ainsi qu'un examen histologique. Nous allons revenir sur ce point dans un instant.

En résumé, il s'agissait d'un jeune enfant ayant présenté une manifestation aiguë de saturnisme (d'ordre encéphalitique) Les lésions osseuses furent des trouvailles d'autopsie.

Voici une autre observation. Elle est rapportée par Vogt et concerne un nourrisson, du sexe féminin, âgé de 11 mois, admis à l'hôpital pour des vomissements persistants depuis trois semaines. L'enfant avait été nourrie au sein jusqu'à l'âge de six mois, puis mise à une formule de lait complet. Depuis l'âge de six mois, elle prenait régulièrement du jus d'orange, et du viostérol les deux dernières semaines. L'examen physique ne décelait aucune anomalie. Le liquide céphalo-rachidien était hypertendu, hyperalbumineux et contenait vingt éléments. Un examen hématologique

pratiqué montrait l'existence de nombreuses hématies ponctuées dans le sang. A la radiographie du squelette : les lésions caractéristiques du saturnisme au niveau des extrémités des os longs.

Le point intéressant ici est l'impossibilité de mettre en évidence une source d'intoxication par le plomb, la mère niant avoir utilisé des protégé-seins en plomb, ce qui était le cas d'un autre enfant admis à l'hôpital dans des circonstances assez analogues, mais chez lequel l'évolution s'était montrée défavorable : l'enfant, en effet, était décédé trois jours après son entrée à l'hôpital. L'autopsie pratiquée révélait l'existence d'un cerveau tout à fait œdématié et la mort fut attribuée à une encéphalite. Le fémur droit fut prélevé pour examen chimique et histologique.

De nombreuses autres observations semblables ont été relatées surtout par les auteurs américains et japonais. Il serait fastidieux de les rapporter toutes. Un point commun les relie entre elles : toujours les lésions osseuses sont découvertes soit à la radiologie, soit à l'autopsie. Elles restent latentes, ne donnant lieu, par elles-mêmes, à aucune symptomatologie clinique, et ne sont découvertes qu'à la faveur d'accidents aigus de saturnisme : encéphalite le plus souvent, coliques de plomb d'autres fois.

La preuve du saturnisme dans tous les cas relatés pouvait être faite biologiquement par la constatation d'hématies à granulations basophiles accompagnant une élimination notable de plomb dans les urines.

Quelles étaient les anomalies radiologiques consta-

tées ? étaient-elles caractéristiques ? C'est à cette étude que se sont particulièrement attachés les auteurs américains PARK, JACKSON, VOGT et CAFFEY.

En 1933, PARK et JACKSON, dans une étude approfondie, donnaient une description des « ombres » radiologiques produites par le plomb dans les os en période de croissance. C'est un travail complet auquel n'ont rien ajouté ceux des autres auteurs.

Ces « ombres » se développent toujours à la jonction du cartilage épiphysaire et de la diaphyse ; en conséquence si le cliché a été pris en cours d'intoxication, l'ombre se trouve tout à fait à l'extrémité de la diaphyse ; si, par contre, un certain laps de temps s'est écoulé entre la période où a eu lieu l'intoxication et celle où l'on a fait l'examen radiologique, cette ombre est séparée du cartilage épiphysaire par une hauteur plus ou moins importante d'os normal. Ces ombres sont d'autant plus marquées que la croissance au niveau du cartilage épiphysaire est plus rapide et inversement. Leur intensité et leur finesse de structure est aussi très variable selon les cas. Lorsque l'intoxication est intense, elles se manifestent comme une bande bien délimitée, homogène, d'une densité métallique, située en travers de l'extrémité de la diaphyse. La transition avec l'os normal est nette. C'est l'aspect que l'on retrouve quand la radiographie a été faite en cours d'intoxication. Il est différent lorsque celle-ci a cessé longtemps avant la prise du cliché : la zone est plutôt moins dense, sa structure

fine est visible, sa délimitation avec l'os adjacent, des deux côtés, indistincte.

Dans de tels cas, la zone anormale paraît constituée de travées plus nombreuses et brillantes que normalement ; enfin la trame de la zone lésionnelle paraît dégradée à l'intérieur de la trame de l'os qui lui fait suite.

Des faits analogues ont été décrits pour le phosphore, mais la bande phosphorée est extrêmement dense ; sa structure n'apparaît pas radiologiquement ; les limites de séparation avec l'os normal sont beaucoup plus nettes. Ces différences sont si marquées selon les auteurs, que l'on peut en tirer des conclusions utiles ; le phosphore développerait son effet pleinement et soudainement et s'arrêterait de même, alors que dans le cas du plomb, l'effet sur les os continuerait un certain temps après que le plomb aurait terminé son cycle dans l'organisme.

Les variations d'intensité de ces bandes opaques sont grandes : chez certains enfants elles sont à peine visibles, chez d'autres elles sont absolument caractéristiques.

Lorsque l'exposition au plomb a cessé complètement avant la période où a été pratiqué l'examen radiologique, on peut fréquemment observer, à un examen minutieux, et dans les zones de croissance rapide, deux bandes opaques superposées : l'une tout à fait à l'extrémité de la diaphyse qui serait postérieure à l'intoxication et due à l'apport continu du plomb accumulé dans les différentes parties du sque-

lette ; l'autre, située un peu au-dessus, correspondrait à la période d'absorption du métal. Assez souvent, en outre, l'os intermédiaire montre la présence d'une ligne transversale.

A la longue, ces ombres diminuent d'intensité et finissent par disparaître. Leur durée dépend de facteurs divers : l'épaisseur initiale, la densité de la bande opaque et la rapidité avec laquelle le processus de résorption prend place dans l'os.

La lésion type au point de vue radiologique est donc constituée par une bande opaque, siégeant à l'extrémité de la diaphyse des os longs en croissance, à la jonction du cartilage épiphysaire. Le reste de la diaphyse n'est pas modifié. Les épiphyses sont entièrement normales.

Ces signes radiologiques semblent toutefois ne pas se localiser seulement sur les os longs ; des faits tout à fait semblables ont été décrits au niveau des côtes. PARK-JACKSON et KAJDI, examinant aux Rayons X les extrémités antérieures de trois côtes prélevées au cours d'une autopsie, constatèrent, également, l'existence d'ombres disposées sous forme de bandes étroites. Dans le cas étudié, il y avait ainsi trois bandes parallèles : l'une, la plus éloignée de l'articulation costochondrale, semblable à un ruban d'ombre dense, large d'environ un millimètre à un millimètre et demi, croisait le corps de l'os à un millimètre et demi de l'extrémité ; la deuxième figurait une simple ligne située tout à fait à l'extrémité de la côte ; la troisième, enfin, simple ligne éga-

lement, mais moins opaque, était peu visible en son milieu.

De ces trois aspects, seul, le ruban d'ombre mentionné en premier serait caractéristique et dû au plomb. Les deux lignes seraient d'origine plus incertaine et pourraient ou non avoir été produites par le plomb. Elles ressembleraient aux traits décrits ailleurs par PARK-ELIOT et SOUTHER et dus à un arrêt soudain de croissance.

Quoi qu'il en soit, ces phénomènes semblent assez particuliers au saturnisme.

3^o ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Voyons, maintenant, à quelles modifications anatomiques correspondent ces aspects radiologiques curieux. C'est encore à PARK et JACKSON que nous allons en référer. A un examen rapide d'un os coupé longitudinalement, la ligue jaune qui marque l'union de l'épiphyse et de la diaphyse paraît plus large et plus brillante que normalement. Du côté du cartilage elle est nettement délimitée et ne montre pas les irrégularités que l'on retrouve fréquemment en cas de syphilis congénitale. Cette anomalie est encore plus visible après décalcification partielle dans le liquide de Muller ou l'acide formique et coloration à l'hématoxyline-éosine. Sur un fragment longitudinal ainsi préparé et prélevé à la jonction épiphyso-diaphysaire, on peut observer à une distance de quelques millimètres de l'extrémité de la diaphyse, que la pré-

paration prend une teinte plus foncée, de coloration bleue plus sombre que le bleu du cartilage, et contrastant avec le tissu osseux qui apparaît en rose. A ce niveau, la structure est exceptionnellement dense.

A l'examen microscopique on constate l'existence, entre le cartilage qui est entièrement sain et l'os normal, d'une zone correspondant à la partie bleu sombre déjà décrite, d'aspect régulier et ordonné, montrant que le plan général de croissance a été respecté, mais où la charpente est particulièrement dense.

En suivant de façon ascendante cette zone bleue, on peut voir qu'elle se continue avec des dépôts de sels de chaux dans la zone provisoire de calcification du cartilage. Le processus destructif observé est minime ; on constate seulement que dans les parties les plus anciennes les interstices entre les travées sont plus larges que dans les parties les plus récemment formées. Ça et là, surtout dans les parties les plus anciennes sont apparues de nouvelles formations osseuses.

Un fait particulier mérite encore d'être signalé : l'existence dans les interstices des colonnes osseuses de très nombreuses cellules géantes, bourrant ces espaces.

Plus nombreuses et plus volumineuses dans les parties les plus anciennes, elles sont cependant présentes dans les zones les plus récemment formées. Certaines sont rondes ou ovales, la plupart irrégu-

lières ; beaucoup ont des prolongements qui s'entrelacent dans la trame. Les noyaux y sont en nombre variable ; certains sont bien conservés montrant un ou deux nucléoles, ressemblant aux noyaux des ostéoblastes, d'autres sont dégénérés et prennent avec difficulté l'hématoxyline. Ils sont soit centraux, soit latéraux.

Les auteurs ne peuvent donner d'explication sur la signification de ces cellules géantes. Un seul fait paraît certain, c'est que dans aucun autre cas (sinon dans les tumeurs osseuses) ne sont signalées autant ni de si volumineuses cellules.

Il est difficile d'apprécier si les ostéoblastes sont en nombre normal ou diminué. Ce qui est beaucoup plus évident, c'est le fait que la quantité d'os neuf paraît diminuée par rapport à la normale.

Ça et là, enfin, existent quelques vaisseaux gorgés de sang, des cellules de la moelle osseuse, d'aspect normal, mais moins nombreuses que dans l'os sain.

En résumé, l'examen histologique permet la constatation d'une zone de densité anormale, située entre le cartilage d'une part et l'os d'autre part. Dans cette zone d'aspect homogène deux faits attirent surtout l'attention. Ce sont :

1^o une hypercalcification de la zone de prolifération du cartilage ;

2^o l'existence de cellules géantes.

Il nous reste maintenant à voir par quoi sont pro-

duits ces troubles et quel est le rôle du plomb dans leur détermination.

Primitivement PARK-JACKSON et KAJDI avaient exprimé l'opinion que le plomb agirait surtout indirectement dans la production des lésions osseuses, en modifiant l'ossification endochondrale de telle manière que les travées formées seraient plus denses que normalement, et provoquerait ainsi la formation de bandes opaques aux Rayons X. Beaucoup plus accessoirement agirait le plomb déposé dans ces zones.

Actuellement le rôle joué par le métal semble en réalité, beaucoup plus important. Il pourrait à lui seul provoquer cet accroissement de densité des os, comme tendraient à le prouver les résultats des analyses chimiques qui ont été faites.

Normalement les quantités de plomb trouvées dans les os sont très faibles.

Voici des chiffres normaux que nous avons empruntés à KEHOE.

	Poids en grammes	Plomb trouvé en milligrammes	Plomb en milligr. %
<i>Enfants de moins de six ans</i>			
Os longs.....	832,5	9,50	1,142
Os plats.....	1764	18	1,022
<i>Adulte</i>			
Os plats.....	92,8	1,03	1,11

Il s'agit donc de traces peu importantes.

Or, voici les chiffres qui ont été trouvés à l'analyse

chimique par AUB et ses collaborateurs au niveau des zones anormales :

0,527 grammes de plomb par gramme d'os dans un cas de VOGT, et 0,7 grammes dans un cas de CAFFEY, traduisant ainsi l'existence de dépôts de plomb importants dans le squelette.

Chez des ouvriers du plomb MINOT et AUB ont montré que les quantités de métal pouvant être stockées dans le squelette variaient couramment entre 0,2 et 0,8 gramme.

Le fait, d'ailleurs, n'est pas pour étonner ; il a été prouvé expérimentalement que le plomb était facilement absorbé par la substance osseuse et pouvait remplacer chimiquement le calcium. L'expérience, très simple, consiste à faire passer une solution de plomb de concentration connue à travers de l'os écrasé jusqu'à ce que le plomb soit complètement absorbé. L'analyse du filtrat montre que le calcium est libéré en quantités variables avec le plomb absorbé.

Le plomb étant fixé aussi facilement et en quantités si importantes dans le squelette, il était logique de penser que celui-ci avait une part de responsabilité directe dans l'opacité aux Rayons X des os atteints.

4° MÉTABOLISME DU PLOMB.

L'expérience que nous venons de rapporter nous fait du reste aborder un problème d'une portée beaucoup plus générale : c'est celui du métabolisme du plomb dans l'organisme. Quelle que soit la voie d'ab-

sorption (digestive, respiratoire ou cutanée), le plomb passe dans la circulation générale. Une partie du métal est ensuite excrétée, en particulier par l'intermédiaire des urines et des fèces, une autre partie importante se fixe dans les organes, avec une prédilection nette pour certaines régions de l'organisme où semblent exister de véritables centres de stockage. Le squelette apparaît comme l'un de ces centres les plus importants. Le plomb se fixe là sous forme de phosphates. Ce sont là des faits connus, qui ont été corroborés par de nombreuses analyses chimiques (1).

Une fois fixé dans le squelette, le plomb se comporte de façon absolument parallèle au calcium. Il ressort de façon indiscutable des travaux de AUB et de ses associés que tout facteur augmentant l'excrétion du calcium augmente aussi celle du plomb et inversement : les régimes pauvres en calcium, les acides, les alcalis, la parathormone, qui sont des facteurs d'hyperexcrétion calcique, accroissent de façon notable l'excrétion du plomb. L'expérience suivante tend à prouver ce fait. Elle a été rapportée par DONALD HUNTER ; des sujets présentant un saturnisme chronique sont mis à un régime pauvre en calcium et on leur donne de la parathormone dans le but de déterminer le débit total de calcium et de plomb. On note alors une élévation importante et prolongée du calcium

(1) Il a été publié de nombreux tableaux récapitulatifs des faits que nous exposons sommairement. Nous ne pouvons les rapporter ici. Signalons que parmi d'autres auteurs, KEHOE et ses collaborateurs se sont particulièrement attachés à cette étude du métabolisme du plomb.

dans le sang. On cherche si le plomb déposé peut, ou non, être mobilisé avec le calcium. La parathormone augmente de façon indéniable l'excrétion du plomb. De toute évidence la parathormone mobilise rapidement et effectivement à partir des os une certaine quantité de plomb disponible. Dans le métabolisme normal le plomb est mobilisé beaucoup plus lentement.

Une autre preuve, clinique, de ces rapports du métabolisme du plomb et du calcium est apportée par l'observation suivante de CAFFEY.

C'est l'histoire d'un enfant de 3 ans, qui présentait, outre un saturnisme certain (présence d'hématies ponctuées, dans le sang, hyperalbuminorachie, présence de quantités importantes de plomb dans les urines), des symptômes de rachitisme, surtout mis en évidence par la radiographie qui montrait, au niveau du squelette, des signes nets de rachitisme. On ne notait pas de ligne transversale plombique. Le fait peut s'expliquer (selon CAFFEY) de la façon suivante ; le rachitisme empêchant le dépôt de calcium et de plomb dans les zones osseuses de croissance s'opposait ainsi à l'hypercalcification habituelle dans les zones de dépôt de plomb constatées au niveau des os dans le saturnisme.

Enfin, il existe un rapport net entre le dépôt du métal et la rapidité de la croissance. PARK et JACKSON, étudiant des clichés pris sur des enfants âgés de un à treize ans, ont montré qu'après cinq ans le développement des bandes plombiques dans les zones de croissance (c'est-à-dire aux extrémités) des os longs

n'est pas un phénomène aussi défini et aussi constant que chez les enfants plus jeunes. Au delà de cet âge la valeur diagnostique de ce symptôme diminue.

Les faits que nous venons de rappeler montrent donc l'existence indiscutable (affirmée par la radiologie et l'histologie) de modifications osseuses au cours du saturnisme chez l'enfant.

Nous n'avons pas retrouvé une étude parallèle et aussi complète de ces manifestations chez l'adulte. Il ne faudrait cependant pas en conclure qu'elles n'existent pas ; nous n'en voulons pour preuve que l'observation rapportée en 1936, par ASKANAZY à la Société médicale de Genève.

Il s'agissait d'un ouvrier de 39 ans, qui après avoir travaillé longtemps en contact avec plusieurs substances toxiques, en particulier le plomb, succombait à une néphrose-cirrhose avec une azotémie à 3 gr. 94 ‰ . L'autopsie pratiquée permit la constatation d'une cirrhose rénale prononcée, d'un cœur hypertrophié, d'une hydropisie généralisée, avec une gingivite marginale et parodontose, et, comme complication une endocardite mitrale récente. On constatait enfin, l'existence d'une ostéosclérose généralisée qui, au premier abord, semblait vouloir s'opposer à la notion de saturnisme chez ce sujet.

Mais l'analyse chimique montra que les côtes, les mâchoires, la calotte crânienne contenaient à l'état frais, ou réduites à l'état de cendres, beaucoup plus de plomb que les moyennes habituelles. C'est ainsi que, après calcination, les côtes renfermaient 16,5 mil-

ligrammes pour cent, les chiffres normaux étant de 4 à 3,6 milligrammes pour cent. La mâchoire 12,5 milligrammes pour cent (au lieu de 2,2 à 5,5 milligrammes). Le crâne 8,7 milligrammes pour cent (chiffres normaux de 0,9 à 2 milligrammes pour cent).

Un examen histologique fut pratiqué qui montra malgré l'ostéosclérose macroscopique l'existence d'une ostéodystrophie fibreuse latente. On voyait en effet quelques espaces médullaires remplis de tissu fibreux, vascularisé, avec des ostéoclastes sur les bords osseux. Au niveau du fémur : transformation des canaux de Havers normaux, en des espaces élargis, limités par des lamelles d'aspect lacunaire et renfermant de la moelle fibreuse, des ostéoclastes orientés vers les canalicules encore intacts. Les signes récents d'apposition osseux ne manquaient pas dans les coupes examinées. Les lésions sont donc, au moins en partie, imputables au plomb. Et si elles ne sont pas superposables aux observations des pédiatres américains, elles n'en semblent pas moins indiscutables.

L'auteur (ASKANAZY) fait remarquer pour conclure que la lésion saturnine typique du squelette peut se dissimuler et que le tableau histologique de cette ostéosclérose n'est pas analogue à l'ostéite déformante de PAGET.

Ainsi donc, il semble prouvé que le plomb est susceptible de produire des modifications osseuses, qui, bien que ne donnant lieu à aucun trouble fonctionnel particulier chez les sujets atteints, n'en sont pas moins intéressantes au point de vue pratique.

Il est vraisemblable que cette fixation du plomb dans le squelette doit jouer un rôle dans la détermination du saturnisme en général et plus particulièrement de ses accidents aigus.

En effet, d'une part, le plomb continue à se libérer progressivement à partir du squelette lorsque l'intoxication a cessé (disparition progressive à la radiologie des ombres osseuses décrites : il a été trouvé du plomb dans les matières fécales des sujets qui n'étaient plus exposés à l'intoxication depuis deux ans, et dans les urines jusqu'à onze ans après) ; d'autre part, il est susceptible de se libérer de façon massive sous l'influence de différents facteurs modifiant le milieu humoral (surtout en faveur d'une acidose).

La constatation de ces anomalies osseuses et de leur symptomatologie radiologique est d'une importance considérable dans le diagnostic du saturnisme chez l'enfant.

Chez l'adulte, la question a été peu étudiée et mériterait d'être reprise.

5° EXPÉRIMENTATION.

Une dernière preuve de l'origine plombique des lésions osseuses observées, est la possibilité de les reproduire expérimentalement.

Le chien et le rat sont des animaux de choix pour ces expériences. Ils reproduisent les troubles habituels chez l'homme. Lorsqu'on leur administre du

plomb, les principaux symptômes observés en dehors des signes hématologiques habituels et de l'hyperplasie de la moelle osseuse sont l'épaississement des os et l'accroissement de leur dureté et de leur fragilité.

La plupart des expériences faites sur ce sujet, s'étendaient sur une période assez longue, de plusieurs semaines souvent, ce qui pouvait expliquer la gravité des lésions obtenues.

MM. RUTISHAUSER, BROCCARD et BIANCHI ont recherché quelle était l'efficacité d'une seule injection du toxique et ont pu saisir ainsi le premier stade des lésions.

Ils se sont efforcés, dans une série d'épreuves concluantes de provoquer des ostéopathies par l'injection de certaines substances, en particulier le plomb, et ont pu ainsi classer les ostéopathies en deux grands groupes : d'une part, les ostéopathies d'origine endogène (par injections d'extraits parathyroïdiens ou thyroïdiens) ; d'autre part, les ostéopathies d'origine exogène (glucose-groupe des ostéopathies métalliques dont la plus typique est due au plomb). Ils ont constaté ainsi que ces trois substances (parathyroïde-glucose et plomb) aboutissaient toutes trois à la formation d'une ostéite fibreuse.

L'animal d'expérience choisi par eux fut le cobaye, de préférence au rat (ce dernier étant sujet, spontanément, à faire des ostéopathies, et, en raison de ses faibles dimensions, se prêtant assez mal à des exa-

mens biologiques : dosage de calcium et de phosphore dans le sang, entre autres).

Les conditions d'expérience sont exposées par les auteurs (nous ne voulons pas insister sur ce point). Les régions osseuses examinées à chaque fois ont été le fémur gauche et la mâchoire inférieure : la mâchoire en raison de son atteinte constante dans l'ostéite fibreuse, fémur et mâchoire parce qu'il a été démontré que les processus morbides atteignant le squelette, se localisent avec prédilection sur les mâchoires, les os jeunes, les endroits mécaniquement éprouvés (insertions tendineuses), les os subissant une pression statique considérable (loi de KOLLIKER, V. EBNER, POMMER, V. RECKLINGHAUSEN) ; enfin que les métaux causant des ostéopathies métalliques se déposent en majeure partie dans ces mêmes endroits. Ces expériences portèrent de façon parallèle sur une injection unique de parathormone, de plomb, de glucose.

L'injection de plomb fut une injection de 2 cc. de PbCl_2 à 5 %. Les résultats furent du reste comparables dans les trois séries d'expériences à peu de différences près.

La première réponse à l'injection est une hypercalcémie et une hyperphosphorémie apparaissant une heure après l'injection ; mais il n'y a pas à ce moment de modifications osseuses, celles-ci n'apparaissant que plus tard.

Comment se manifeste, au début, la réaction ostéoclasique : quatre à cinq heures après l'infection apparaît autour de quelques cellules de l'endoste et de

celles qui bordent les canaux de Havers un mince halo : la moelle osseuse est hyperémiée. De ci, de là, on observe un ostéoclaste multinucléaire. Les ostéoclastes proviennent soit de l'endothélium vasculaire et des cellules formant la membrane endostale, soit du tissu conjonctif jeune qui forme la moelle fibreuse des espaces médullaires élargis par le processus de résorption osseuse. D'autres enfin, proviennent de la fusion de quelques cellules osseuses libérées. Certains participent à la résorption de l'os, d'autres sont inactifs. Ces ostéoclastes apparaissent avec un maximum de netteté au cours de la septième heure qui suit l'injection et ne sont presque plus visibles dix heures après. Quelques différences suivant la substance injectée : le plomb provoque une hypercalcémie plus modérée, mais plus durable que l'extrait parathyroïdien ce qui traduit l'élimination plus lente du plomb.

En conclusion, nous pouvons retenir de ce chapitre :

— l'absence de symptomatologie fonctionnelle de ces manifestations osseuses du saturnisme ;

— l'existence de signes radiologiques nets chez l'enfant, d'un diagnostic facile et ne rappelant que d'assez loin, les faits que l'on observe soit au cours du scorbut ou de la syphilis héréditaire, soit au cours de l'intoxication phosphorée, soit à la suite d'un traitement intensif par vitamine D, soit enfin, au cours d'un arrêt de croissance ;

— la constatation de lésions osseuses du type ostéite fibreuse chez des adultes en particulier à la suite d'une intoxication d'origine professionnelle. Dans ce cas nous n'avons pas retrouvé d'étude radiologique ;

— des expériences ont pu reproduire des phénomènes analogues chez l'animal de laboratoire.

Des essais de traitement du saturnisme ont été faits s'inspirant des rapports entre le métabolisme du plomb et du calcium. On essaya de favoriser l'accumulation du plomb dans le squelette par exemple par l'administration de gluconate de calcium, associé à une vitaminothérapie et aux Rayons ultra-violets.

III

LE BISMUTH

Comme celle du plomb, l'étude du bismuth, dans ses répercussions sur le système osseux, est de date récente.

Le premier ouvrage les mentionnant est celui d'un auteur américain CAFFEY qui fut publié en 1937. Il s'agit d'un travail clinique, radiologique, anatomique et expérimental exactement superposable à celui de PARK et JACKSON sur le plomb.

Puis viennent des travaux d'auteurs français : RACOUCHOT en 1939 dont le travail fut repris dans une thèse publiée à Lyon ; enfin des observations de M. Levesque publiées en 1941.

Ces différents auteurs ont fait leurs constatations dans deux catégories de malades : d'une part les enfants, d'autre part les adultes. Dans tous les cas l'étiologie des lésions était commune : il s'agissait de sujets ayant reçu à titre thérapeutique (antisyphilitique) des injections intramusculaires de sels de bismuth. Les enfants ne présentant eux-mêmes aucun signe de syphilis active étaient traités en raison de

leur hérédité. Pour les adultes il s'agissait dans tous les cas de syphilis acquise.

Enfin on a pu signaler des modifications de l'aspect du squelette chez des nourrissons dont la mère, spécifique, avait été traitée pendant sa grossesse par des injections intramusculaires de sels de bismuth.

Ici comme dans le cas du plomb les réactions du squelette sont différentes selon qu'il s'agit d'enfants en pleine période de croissance ou d'adultes. L'enfant semble réagir beaucoup plus violemment. L'étude des anomalies qu'il est susceptible de présenter peut se faire de façon exactement symétrique à ce que l'on observe en cas de saturnisme.

1^o CLINIQUE-RADIOLOGIE

De quoi s'agit-il en effet ?

CAFFEY, dans l'ouvrage qu'il publiait en 1937 sur ce sujet, distinguait plusieurs grandes catégories d'enfants ayant présenté des lésions osseuses après traitement bismuthique :

— ceux chez lesquels elles apparaissaient sitôt après une série unique de piqûres,

— ceux pour lesquels elles ne se manifestaient que plusieurs semaines après une série unique,

— ceux qui toléraient plusieurs séries d'injections avant de présenter des anomalies osseuses ; celles-ci ne se manifestaient qu'à la suite d'un traitement fait de séries répétées pendant plusieurs années,

— ceux enfin qui n'avaient jamais été traités personnellement mais dont la mère, suivie pendant la grossesse, avait reçu une ou plusieurs séries de piqûres et chez lesquels on découvrait, presque sitôt après la naissance, des modifications radiologiques ou même cliniques au niveau du squelette.

Nous allons rappeler quelques-unes de ces observations pour illustrer les faits.

C'est, par exemple, l'histoire d'un enfant de deux ans ne présentant aucune manifestation de spécificité, mais dont les parents étaient tous deux syphilitiques. Deux réactions de Kahn pratiquées chez cet enfant se révélèrent positives. Une radiographie du squelette ne mit en évidence aucune anomalie, en particulier pas de signes de lésion syphilitique. Un traitement *per os* de ACETARSONE fut alors institué et poursuivi, du reste irrégulièrement, du 24^e au 34^e mois. Au 34^e mois, la réaction de Kahn se révélant encore positive on pratiqua alors pendant trois mois consécutifs des injections intramusculaires d'une solution huileuse de bismuth. La dose totale ainsi injectée fut de 860 milligrammes de bismuth métal. Une radiographie du squelette pratiquée 91 jours après la première injection, c'est-à-dire 27 jours après la dernière piqûre se révéla instructive en mettant en évidence, les lésions types du bismuth.

Une autre observation est celle d'un enfant, issu de mère syphilitique, traitée pendant les cinq derniers mois de la grossesse. L'enfant, suivi depuis sa naissance, ne présenta à aucun moment de manifestations

spécifiques. Cependant un examen du sang pratiqué au moment de la naissance, puis trois semaines après, se révélant positif, on institua un traitement actif et l'enfant reçut pendant les deuxième, troisième et cinquième mois, une série de huit injections intramusculaires de sels de bismuth représentant un total de 500 milligrammes de métal. A l'âge de 7 mois 1/2 un cliché du squelette montra les anomalies caractéristiques du bismuth.

D'autres observations ont été rapportées, mais elles sont toutes semblables et il nous paraît inutile d'en rapporter davantage.

Au point de vue radiologique, les phénomènes observés étaient semblables dans tous les cas et, d'autre part, très comparables à ce que l'on observe avec le plomb. On put constater en effet, l'existence au niveau des extrémités des os longs de bandes opaques siégeant au voisinage du cartilage épiphysaire. Ce sont des bandes homogènes, d'une densité métallique. A l'intérieur de cette zone le fin réseau qui est habituellement visible aux extrémités des os normaux a disparu. L'épaisseur de ces bandes opaques est très variable suivant les os, et, dans le même os, suivant que l'on considère l'extrémité supérieure ou l'extrémité inférieure. Les bandes les plus larges correspondant aux zones de croissance la plus rapide. La largeur varie de 1 à 6 millimètres en moyenne.

Ces observations ont été confirmées par M. LEVESQUE. Cet auteur avait eu l'occasion d'examiner avec ses collaborateurs un nourrisson de six semaines

dont la mère syphilitique avait été traitée pendant sa grossesse. Cliniquement l'enfant présentait seulement une déformation des tibias avec un certain degré d'épaississement de leur bord antérieur. La radiographie systématique de tout le squelette pratiquée devant la constatation de ces symptômes révélait l'existence sur les os longs, à quelques millimètres de l'épiphyse, d'une raie transversale opaque allant d'un bord à l'autre de l'os, d'une largeur de un millimètre à un millimètre et demi environ. Cette bande se retrouvait au niveau des extrémités de tous les os longs. Entre cette zone et l'extrémité de l'os, le tissu osseux paraissait normal. Au niveau des os courts (astragale et calcaneum surtout) les phénomènes n'étaient pas moins frappants. Il existait un noyau central bordé d'une ligne circulaire sombre, entourée elle-même par une zone osseuse d'apparence normale.

Chez l'adulte, les faits se présentent un peu différemment. Ils donnent lieu à une symptomatologie clinique plus riche. La radiologie n'est pas comparable. Nous empruntons à M. J. RACOUCHOT l'observation suivante qui constitue le seul cas net d'ostéopathie bismuthique ayant été rapporté jusqu'à ce jour chez l'adulte (du moins à notre connaissance).

Il s'agissait d'une malade de 36 ans chez laquelle, à l'occasion de l'accouchement d'un fœtus macéré en 1934, on fit un examen sérologique qui se révéla très positif. Un traitement actif fut aussitôt institué et la malade reçut dans ces conditions une série de Novar de 0 gr. 15 à 0 gr. 90 et une série de vingt injections

intraveineuses de cyanure de mercure. Depuis 1935, elle fut soumise à un traitement violent et fantaisiste ; du mois de février 1935 au mois d'août 1937 elle ne reçut pas moins de 250 injections de muthanol (0,15 gr. d'hydroxyde de bismuth), associées à 40 ou 50 injections d'huile iodée sous forme de lipiodol. La malade fut vue en décembre 1937, par M. RACOUCHOT n'ayant reçu depuis le mois d'août aucun traitement. La sêrologie irréductible demeurait très positive. La tension artérielle était à 15-9. Les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine, mais des phosphates en quantité importante. Il existait enfin, un liséré bismuthique net sur les gencives sans signe de stomatite.

Surtout, fait important, la malade accusait depuis plusieurs mois déjà des douleurs sourdes, vagues, au niveau des premières vertèbres dorsales avec irradiations scapulaires gauches, ces douleurs étant plus marquées à l'occasion des injections de bismuth.

Une série de Novar fut faite suivie d'un repos thérapeutique prolongé. En mai, les douleurs vertébrales avaient augmenté ainsi que la lassitude ; les névralgies scapulaires gauches se faisaient plus lancinantes. A l'examen neurologique rien d'anormal. Des clichés radiographiques pratiqués se révèlent mauvais, difficilement interprétables, permettant seulement d'éliminer un mal de Pott (hypothèse à laquelle on s'était arrêté un instant étant donné l'existence dans les antécédents d'un abcès anal d'aspect fistuleux). En juillet, une certaine amélioration étant constatée, on décida de reprendre une série de bismuth. A la

deuxième piqûre tout le syndrome douloureux réapparut. La radiographie cette fois fut beaucoup plus instructive ; elle révélait une ostéoporose nette de la colonne vertébrale. Après cinq mois de repos, reprise avec l'iodobismuthate de quinine (Quinby) ; nouvelle recrudescence des douleurs entraînant la cessation du traitement à la huitième injection. De nouveaux clichés de la colonne vertébrale montrèrent une décalcification très nette ; la silhouette des quatre premières vertèbres dorsales était floue ; la répartition normale du calcaire bouleversée. Les disques intervertébraux étaient normaux. En résumé, il s'agissait d'une ostéoporose intense, d'une véritable résorption osseuse.

Que ces faits soient imputables au bismuth, il ne faut pas s'en étonner estime M. RACOUCHOT. On connaît depuis longtemps les multiples manifestations d'ordre ostéoarticulaire du bismuth : douleurs ostéoarticulaires au cours de la « grippe bismuthique », décharges phosphaturiques témoins d'une décalcification importante, calcifications fessières fréquentes aux points d'injections du bismuth. Enfin, le métal s'élimine en partie dans la bouche, créant soit un simple liséré métallique, soit une stomatite par infection secondaire. Mais toujours, la lésion initiale est une lésion osseuse (c'est la résorption du rebord alvéolaire).

Pouvait-on rattacher de façon certaine ces différents faits cliniques à une intoxication métallique (le bismuth dans le cas particulier) ? Deux arguments semblent vouloir l'affirmer :

— Le premier est le fait que les séries d'injections rythment manifestement les phénomènes pathologiques. Cela est vrai dans l'observation de M. RACOURCHOT : le traitement fait apparaître un syndrome d'ostéoporose douloureuse, son arrêt amène la sédation des troubles que l'on déclenche à nouveau avec quelques piqûres.

— Ce fait ressort nettement aussi d'une autre observation de CAFFEY qui est très démonstrative à cet égard.

Un enfant de six ans et demi, sans aucun trouble pathologique a, néanmoins, un examen sérologique très positif. Une radiographie du squelette, pratiquée, se montre normale. L'enfant est soumis à un traitement mixte arsénobismuthique et reçoit ainsi sept séries d'arsenic, cinq séries de bismuth (en tout 4.15 grammes de métal) auxquelles on adjoint une série de mercure. Au début du traitement on fait seulement de l'arsenic et du mercure. Une radiographie du squelette pratiquée au bout de sept mois ne décèle aucune image anormale. Le traitement continu et 26 mois après l'enfant, qui a reçu en plus deux séries de bismuth, est à nouveau soumis à un examen radiologique : les premières manifestations osseuses sont apparues, il s'agit de deux bandes transversales opaques séparées par un mince espace d'os sain (correspondant à la période de croissance qui avait séparé les deux séries de bismuth). Après 78 mois de traitement (soit après cinq séries de bismuth), on constate l'existence de

cinq lignes transversales aux extrémités diaphysaires des os.

— Un autre argument est fourni par une statistique de KLAFTEN et PRIESEL. Ces auteurs ont constaté l'existence de bandes opaques aux Rayons X chez 27 enfants dont les mères ont reçu du bismuth. Elles manquent chez 95 enfants dont la mère a été traitée seulement par l'arsenic.

2^o EXPÉRIMENTATION.

Enfin et surtout le principal argument est la possibilité, comme pour le plomb, de reproduire ces lésions expérimentalement. C'est encore à CAFFEY que nous allons en référer.

Cet auteur a fait toute une série d'expériences sur des groupes de jeunes chiens de la même portée.

Un premier groupe concerne trois jeunes chiens âgés de sept jours. Les deux premiers reçoivent deux jours consécutifs une injection intramusculaire de bismuth liposoluble (soit dix milligrammes de bismuth chaque fois). Huit jours après une radiographie du squelette est pratiquée ; elle révèle l'existence de bandes transversales opaques à l'extrémité des os longs. Le chien n^o 3 qui servait de témoin ne présentait rien de comparable. Vingt-cinq jours après la première injection de bismuth on fait un nouvel examen radiologique ; on observe un accroissement net de l'épaisseur et de la densité des lésions par rapport au premier cliché. Il n'y a toujours aucune

modification du squelette chez l'animal témoin. Les trois chiens sont sacrifiés le quarante et unième jour de leur vie soit trente-quatre jours après la première injection de sels de bismuth. Après la mort, nouvel examen radiologique : il existe un accroissement généralisé de l'épaisseur et de la densité des lésions à l'extrémité des os longs, courts et plats, depuis le premier examen, sur les deux extrémités des corps vertébraux qui sont bordés, le long des omoplates et des crêtes iliaques. Comme dans le squelette humain, les lésions les mieux développées correspondent aux zones de croissance plus grande.

Une nouvelle série d'expériences est faite sur quatre autres jeunes chiens. On obtient des résultats absolument identiques.

Des fragments osseux prélevés montrèrent des altérations dans l'anatomie des métaphyses de tous les os des animaux de la dernière portée examinée. Au point de vue histologique les lésions se révèlent analogues dans différents os à de très petites différences près.

3^o ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Description type : fémur (extrémité proximale).

La modification la plus frappante consiste dans une prolifération importante de la charpente interne de l'os dans la portion terminale de la diaphyse, proche du cartilage de croissance, occupant la place exacte de la bande opaque constatée sur la radiographie et

se traduisant sur une coupe récente par une bande bleu de perle. Cette trame osseuse paraît plus compacte et plus épaisse que normalement. Les travées osseuses sont disposées sous forme de colonnes parallèles à l'axe longitudinal de la diaphyse. Mais elles sont beaucoup plus nombreuses que normalement et étranglent véritablement les espaces médullaires qui ne se présentent plus que sous forme de fentes étroites. Cet aspect est celui de la substance fondamentale du cartilage, calcifiée, vue dans les zones de calcification primaire des os normaux ; mais elle est en quantité anormalement importante et la disposition sous forme de colonnes mieux préservée que dans l'os normal. Dans certaines zones les étroits septa transverses existant entre les espaces cellulaires du cartilage n'ont pas été détruits ; il existe même des cellules cartilagineuses. Contrastant avec ce phénomène, on observe une absence presque complète de l'endoste. Toutefois dans les portions les plus âgées de la zone bismuthique une ossification active a commencé.

Enfin, troisième fait frappant : c'est l'existence de franges basophiles sur les bords des trabécules, très variables en nombre, grandeur et aspect aux différents étages de la lésion ; elles sont plus larges, plus nombreuses, plus grossières dans la portion la plus sombre. A l'extrême limite de la diaphyse elles sont complètement absentes. A mesure que l'on progresse en hauteur à partir de l'épiphyse, le nombre des

cellules incluses augmente et la coloration bleue devient plus intense.

Les ostéoclastes et les ostéoblastes sont en nombre réduit dans cette zone.

En résumé, les anomalies constatées à la radiographie correspondent à des modifications histologiques profondes ; il se produit au niveau de la zone de calcification du cartilage, des modifications importantes telles que le calcium y est déposé en quantités considérables. Les travées calcifiées y sont multipliées et élargies, les espaces médullaires étranglés.

Le fémur et le tibia gauches de chaque animal ont été prélevés pour déterminer le taux de bismuth, phosphore et calcium contenus. Les résultats montrent que le métal est présent dans les extrémités osseuses des animaux ayant reçu du bismuth alors que normalement il est inexistant.

Connaissant la quantité de chacun de ces métaux présents, la relative importance du calcium et du bismuth dans la production de l'accroissement de densité radiologique des zones touchées peut être déterminée en considérant leur coefficient d'absorption atomique pour les rayons X. En fait, ici, le calcium est beaucoup plus important dans la production des ombres existant aux extrémités osseuses (de 9 à 14 fois plus important). Il apparaît aussi une corrélation définie entre la dose de bismuth et les modifications anatomiques (plus il y a de bismuth, plus les modifications sont importantes).

Continuant à étudier les conditions d'intoxication

par le bismuth par rapport au système osseux, CAFFEY fait une troisième série d'expériences pour déterminer les relations entre la durée de l'intoxication et la rapidité de croissance d'une part, et les modifications histologiques et radiologiques de l'autre. Il constate ainsi radiologiquement et anatomiquement que les lésions étaient plus accentuées après 21 jours qu'après 12 jours.

Complétant son étude du bismuth en recherchant quels facteurs peuvent modifier son action sur le système osseux, CAFFEY étudie l'influence de la parathyroïde et il constate que l'extrait parathyroïdien prévient le développement de métaplasie osseuse pérित्रabéculaire.

Il ressort donc de cette étude expérimentale et clinique des faits particuliers à savoir :

— la possibilité de constater cliniquement et radiologiquement des lésions osseuses nettement en rapport avec les traitements bismuthiques suivis par ces malades enfants et adultes : les uns présentant peu de troubles fonctionnels ont des lésions radiologiques accentuées, les autres présentent des phénomènes d'ostéoporose (vertébrale surtout) douloureuse.

— ces lésions ont pu être reproduites expérimentalement et les modifications histologiques qu'elles provoquent étudiées.

Nous pouvons, en concluant ce chapitre, comparer le métabolisme du plomb à celui du bismuth dans l'organisme. Tous deux se comportent comme le

calcium dans les combinaisons phosphoriques et donnent des troubles osseux qui sont de véritables troubles métaboliques. Les combinaisons phosphoriques de calcium, plomb, bismuth se juxtaposent dans les os.

Toutefois, leur mode d'action dans le déterminisme des troubles osseux qu'ils provoquent n'est peut-être pas absolument identique : l'un (le plomb) semble jouer un rôle très direct en se déposant en abondance dans les os ; l'autre (le bismuth) est stocké de façon moins importante dans le squelette.

Chez l'enfant, les troubles radiologiques dont ils sont la cause étant tout à fait analogues, la notion d'étiologie interviendra pour faire le diagnostic entre les deux métaux ; par ailleurs, ils sont suffisamment caractéristiques pour ne pas être confondus avec une autre maladie.

Chez l'adulte, dans un cas il y a production d'ostéite fibreuse sans traduction fonctionnelle, semble-t-il ; dans l'autre on obtient une ostéoporose douloureuse.

IV

LE FER

Le fer lui aussi a été étudié comme étant susceptible d'engendrer des troubles osseux.

Il y a quelques années a été décrite une maladie curieuse due à une intoxication ferrique. Cette maladie ou maladie de Kaschin-Beck ou dystrophie ostéo-articulaire de croissance sévit à l'état endémique dans les régions montagneuses de certaines contrées de l'Asie. Elle s'observe chez les jeunes au moment de la croissance, au bout d'un certain temps de séjour dans la région où existe l'endémie.

Les premiers symptômes consistent en l'apparition au début du printemps ou à la fin de l'automne de douleurs et de rougeurs au niveau des petites et grandes articulations des membres, qui disparaissent au bout de quatre à cinq semaines en laissant comme séquelle un léger gonflement articulaire. En été et en hiver, la maladie se traduit non par des poussées aiguës, mais par des douleurs intermittentes survenant à l'exercice. Chaque printemps et chaque automne se répètent les attaques, laissant chaque fois

les articulations un peu plus volumineuses. Les lésions souvent symétriques semblent frapper de préférence les petites articulations. Les formes graves s'accompagnent d'un arrêt de développement en longueur des os, pouvant aboutir à un nanisme analogue à celui du rachitique et des chondrodystrophiques.

Des examens radiographiques ont été faits chez ces malades. Ils ont permis de constater l'existence sur les clichés d'une atrophie osseuse avec destruction et résorption de la surface articulaire, au niveau de toutes les articulations.

En outre, on peut observer une tendance à la soudure prématurée des épiphyses.

Par ailleurs, sujets normaux, porteurs, dans quelques cas, d'un petit goitre.

La première phase de la maladie dure de six mois à cinq ans ; puis le malade souffre par intermittence de ses articulations quand il travaille ou fait une longue marche.

Entre 25 et 50 ans, les phénomènes douloureux cessent.

L'autopsie de certains sujets atteints de cette maladie si particulière a pu être pratiquée. Tous les os longs et courts avaient la même apparence : le gonflement articulaire était dû à la dilatation de la cavité médullaire et à l'ostéogénèse irrégulière de la région épiphysaire. Il existait des villosités intraarticulaires dues à la prolifération de la membrane synoviale, des ulcérations de la surface articulaire, un bourrelet épiphysaire et de l'ostéoporose.

Histologiquement, la moelle osseuse paraissait normale; les cavités médullaires dilatées; le cortex de l'os était mince, les trabécules formaient un réseau lâche. En outre, il existait des phénomènes de dégénérescence et une croissance irrégulière au niveau des cartilages de conjugaison.

Les autres organes ne permettaient pas de constatations bien spéciales, sinon l'existence d'une infiltration lymphocytaire avec quelques éosinophiles, et surtout la présence de dépôts de pigments ferriques dans les poumons, la trachée, la thyroïde, les surrénales.

L'hypothèse selon laquelle cette maladie serait soit d'origine endocrinienne, soit le fait d'une carence, fut détruite par la constatation d'une quantité de fer beaucoup plus importante que normalement dans l'eau alimentant la zone endémique.

Cette origine fut confirmée par la constatation d'une sidérémie au-dessus de la normale chez la plupart des malades.

Enfin, et surtout, c'est, encore ici, l'expérimentation qui peut apporter la preuve la plus utile de cette origine ferrique de l'affection.

Les expériences faites chez le lapin et le rat permirent de reproduire les lésions de la maladie de Kaschin-Beck.

BROCK et DIAMOND expérimentant chez le rat, provoquèrent, par l'adjonction au régime alimentaire de fer sous différentes formes, des phénomènes qu'ils qualifiaient de rachitisme, mais qui, en réalité, ne

sont autres que les lésions de la maladie de Kaschin-Beck.

Ils firent ainsi des expériences sur trois groupes de rats jeunes pesant de 35 à 50 grammes. Le premier groupe ou groupe A était le groupe de contrôle : il recevait du chlorure d'ammonium. Le deuxième groupe ou groupe B recevait soit du chlorure ferreux, soit du chlorure ferrique, soit du chlorure de fer avec du phosphate. Le troisième groupe ou groupe C recevait du fer réduit ou du fer organique. Tous étaient exposés de la même façon à la lumière du jour et étaient soumis au même régime alimentaire.

Dans les groupes A et B on observait une perte de poids générale. Cependant tous les animaux continuaient à accroître leur stature squelettique et ne présentaient aucun trouble notable au point de vue moteur. Dix jours après le début de l'expérience : radiographie.

A la fin de l'expérience : décapitation, dosage du phosphore dans le sérum. Nouvelle radiographie du squelette. Examen histologique. Dans les groupes A et B, ces expériences mettaient en évidence des troubles exactement comparables à ceux de la maladie de Kaschin-Beck et que nous venons de décrire.

LE BÉRYLLIUM. LE SÉLÉNIUM. LE STRONTIUM

Ces trois métaux que nous allons envisager maintenant, ont été étudiés expérimentalement et n'ont donné lieu à aucune observation clinique. Ce sont des corps d'un usage peu fréquent comme agents médicaux ; en outre, nous n'avons pas connaissance que des lésions osseuses leur aient été attribuées dans des cas d'intoxications professionnelles. Chacun de ces trois corps est capable de donner des lésions quelque peu différentes. Cependant toutes sont assez voisines du rachitisme.

Du reste, cette notion que d'autres éléments que le calcium ajoutés à un régime peuvent produire du rachitisme n'est pas nouvelle.

En 1908, STOELTZNER montrait avec le strontium ce qui a été démontré dans la suite, par divers auteurs.

En 1932, HORSTE provoquait un rachitisme chez le rat par l'adjonction à un régime, non générateur par lui-même de rachitisme, de carbonate de magnésium.

On obtenait la même chose en remplaçant du carbonate de calcium par du carbonate de béryllium. Ces rachitismes n'étaient pas empêchés par l'huile de foie de morue ou les rayons ultra-violet.

Quoi qu'il en soit, nous allons rapporter quelques-unes des expériences qui concourent à donner leur individualité propre aux trois métaux faisant l'objet de ce chapitre.

Le Béryllium.

GUJATT-KAY et BRANNION ont attiré l'attention sur des cas de rachitisme du béryllium. Ils ont constaté en substituant au régime rachitique de Mc. CALLUM, le carbonate de béryllium au carbonate de calcium, chez des rats en période de croissance, l'apparition d'une forme grave de rachitisme.

Si on ajoute à un régime normal du carbonate de béryllium on obtient un arrêt de développement avec déformations typiques du rachitisme au niveau de la cage thoracique, constatées aussi à la radiographie.

Avec une dose de 1 % de béryllium on note à la radiographie une diminution de densité avec défaut de calcification du cartilage épiphysaire.

Avec 0,50 % apparaissent des lésions typiques au niveau de l'extrémité supérieure du tibia, semblables à celles que l'on observe dans le rachitisme expérimental.

Avec 0,25 % et 0,1 % les lésions sont beaucoup moins importantes.

Du point de vue biochimique on constate une diminution du phosphore inorganique dans le plasma sanguin.

Le carbonate de béryllium introduit dans l'organisme avec le repas se transformerait par action du suc gastrique en chlorure de béryllium.

Le sélénium.

Ce métal provoque des lésions assez différentes.

L'expérimentation a surtout été faite par BAUER. Il réussit à provoquer des manifestations analogues à celles produites au cours de l'intoxication naturelle. L'expérimentation fut faite sur trois cobayes, sur une chienne et sur une chèvre. Nous n'en rappelons ici que les traits essentiels.

Chez deux des cobayes on notait une mauvaise ossification sous-périostée (présence d'un liséré ostéoïde) et d'une hyperémie aux limites ostéocartilagineuses.

La chienne réagit aussi par quelques modifications osseuses : au niveau des vertèbres, la lamelle limitante était le siège d'une forte hyperémie. Le cartilage était le siège d'une dégénérescence mucoïde marquée. Les trabécules entourés par place par un endoste large, œdématié, avec peu d'ostéoclasie.

Au premier stade de l'intoxication était observée une diminution importante de la phosphatase, manifestation décrite par RUTISHAUSER et BIANCHI comme signe constant dans l'intoxication métallique. Plus

tardivement, il y avait une ascension lente qui finalement arrivait à la moitié de la valeur primitive.

On a voulu tirer de ces faits des analogies avec l'intoxication par le plomb ; cependant, il existe par rapport aux os une différence essentielle : la contenance des os en sélénium est cent fois plus faible que la teneur en plomb dans l'intoxication saturnine.

Ainsi la chienne (périoste des os diaphysaires) présentait moins de 0,01 milligramme pour cent, tandis que dans certaines intoxications chez le lapin, le taux du plomb peut atteindre jusqu'à 2,8 milligrammes pour cent. L'action directe sur les os est beaucoup moins importante dans le cas du sélénium que dans le cas du plomb. Il se présente bien quelques espaces fibreux avec des ostéoclastes, mais leur étendue n'est pas comparable avec celle de l'ostéopathie saturnine. Par contre, dans le cas du plomb on n'a jamais décrit les lésions ostéoïdes constatées dans le cas du sélénium.

Le Strontium.

Différents auteurs : STOELTZNER, LEHNERDT, SHIPLEY et PARK, MOURIQUAND et LEULIER, ont montré que l'ingestion des régimes rachitigènes usuels (PAPPENHEIMER, RANDOIN et LE COQ) ne provoquait aucune dystrophie osseuse chez le rat adulte ou en fin de croissance, mais qu'elle était au contraire génératrice de lésions du type rachitique dans les régions juxtadiaphysaires des épiphyses des os longs, quand

les mêmes régimes étaient additionnés de 2 % de carbonate de strontium. En même temps se produisent des pertes de phosphore très importantes, dues principalement à une excrétion fécale de phosphate de strontium.

Celle-ci est d'un ordre de grandeur hors de proportion avec les manifestations histologiques et radiographiques de la dystrophie. Pour Mme A. ROCHE et M. M. MOURGUE, elle ne peut être réalisable que grâce à une mobilisation des sels du squelette n'affectant pas exclusivement les régions où s'organisent les lésions.

Ceci ressort de l'étude de la composition des épiphyses et de la diaphyse des os longs chez des rats adultes au cours de l'évolution du rachitisme au strontium.

Les expériences ont porté sur dix rats adultes (Poids moyen 175 grammes) soumis au régime de PAPPENHEIMER N° 85, additionné de 2 % de carbonate de strontium. Les animaux ont été sacrifiés après des périodes plus ou moins longues et les deux fémurs prélevés. Les auteurs ont étudié le degré de minéralisation des régions épiphysaires et diaphysaires de ces os dont les lésions anatomiques sont localisées dans la zone diaphysaire des épiphyses. Pour cela ils ont dosé la teneur en azote et en phosphore de ces fragments osseux et établi le rapport $\frac{\text{Phosphore } \%}{\text{Azote } \%}$ (véritable indice de calcification). Ils ont conclu des résultats de ces expériences que :

- le rachitisme au strontium de l'adulte, bien que provoquant uniquement des lésions juxtadiaphysaires des épiphyses, comporte une déminéralisation générale des os longs, qui se traduit par une perte importante en phosphates et par un abaissement du rapport $\frac{P}{N}$, lequel tient à l'appauvrissement des os en sels et à leur enrichissement relatif en stroma protéique ;
- les épiphyses participent plus activement que la diaphyse aux pertes en sels provoquées par le déséquilibre alimentaire.

Ajoutons que le magnésium est susceptible de produire des faits très comparables sur lesquels il nous semble inutile d'insister davantage.

VI

Nous voudrions, en terminant cet exposé, rappeler les conclusions publiées dans sa thèse par QUELOZ, en 1937.

Cet auteur, dans une série d'expériences personnelles, faites à l'aide de différents métaux constatait qu'ils étaient nombreux à pouvoir produire des altérations du squelette : le platine, l'or, le baryum, le lithium, l'uranyle.

D'autres semblent ne jamais provoquer de tels troubles : ce sont l'argent, le cuivre. L'auteur ne possédait pas d'expérimentation personnelle concernant le mercure. Mais jamais ce métal n'a été signalé comme réagissant sur le squelette et cependant il s'agit d'un métal ayant de larges utilisations dans l'industrie et la thérapeutique.

DEUXIÈME PARTIE

I

Nous venons d'exposer des faits cliniques, anatomiques, expérimentaux qui, de prime abord, paraissent tout à fait disparates. Cependant, nous voudrions maintenant essayer de les grouper et d'en dégager les traits caractéristiques.

Le cadmium seul semble posséder une individualité propre. Les troubles qu'il est susceptible d'engendrer sont d'une portée pratique très grande : d'une part, par l'intensité qu'ils peuvent atteindre : rappelons que les sujets présentant des lésions osseuses dues au cadmium peuvent devenir de véritables infirmes. Il y a donc là un facteur social important à considérer. D'autre part, soulignons à nouveau que tous les cas rapportés jusqu'ici concernent des ouriers professionnels du cadmium. Il y a là un fait intéressant particulièrement la médecine du travail.

Les troubles observés sont curieux à plus d'un point de vue.

D'abord l'aspect tout à fait particulier qu'ils présentent ; syndrome douloureux important avec, à

l'examen radiologique, un faux aspect de fractures, c'est-à dire l'existence de fentes linéaires généralisées à un nombre plus ou moins grand d'os, mais, avec toutefois des localisations assez spéciales comme le col de l'omoplate, le bassin. Il semble se produire par suite d'un mécanisme indéterminé, pouvant exister sous d'autres influences que celles du cadmium (dix autres cas de syndrome de Milkmann ont été rapportés pour lesquels aucune étiologie particulière n'a été invoquée jusqu'ici) une zone de plus grande transparence aux Rayons X, liée peut-être à une résorption osseuse localisée.

Quelle est la part exacte du cadmium dans le déterminisme de ce phénomène ? Il est impossible d'apporter actuellement une conclusion. Il serait désirable qu'une expérimentation bien conduite cherche à venir éclairer ce problème. Il faudrait en particulier faire des examens histologiques dans les zones pathologiques pour chercher à quoi correspondent les anomalies radiologiques constatées. Il faudrait faire des dépistages et des dosages du métal dans ces mêmes zones, de façon à chercher si le cadmium s'accumulant dans le squelette au niveau de certaines zones de prédilection (rappelons-nous l'aspect si particulier pris par les dents des ouvriers travaillant le cadmium), ne serait pas susceptible de jouer un rôle direct dans le déterminisme des lésions provoquées, ou s'il s'agit là de modifications beaucoup plus générales.

Nous soulevons là des hypothèses qu'il serait intéressant, croyons-nous, de vérifier en raison des ré-

percussions immédiates qu'elles seraient susceptibles d'avoir en médecine professionnelle d'une part, en pathologie osseuse de l'autre.

Le plomb et le bismuth, produisant des effets très comparables, il paraît logique de les étudier ensemble.

Les conditions étiologiques dans lesquels ils sont susceptibles de réagir sur le système osseux sont connues.

Le plomb se montre surtout actif sur le squelette des enfants. Ceux-ci s'intoxiquent dans la grande majorité des cas par ingestion (par succion particulièrement) de substances plombifères. Mais il peut léser également le système osseux de l'adulte et ici encore la médecine professionnelle est au premier plan. Ce sont en effet les ouvriers, qui, ayant le plus l'occasion de contacts répétés avec le métal, montrent le plus de lésions osseuses saturnines.

Pour le bismuth, l'origine des troubles est d'ordre tout à fait différent : c'est à la suite d'une thérapeutique bismuthique antisypilitique intensive que les troubles apparaissent.

Cependant, dans l'un et l'autre cas, bien que signalées chez l'adulte, les lésions osseuses ont surtout été étudiées chez l'enfant. Dans le cas de l'intoxication saturnine, en particulier, les auteurs américains et japonais ont apporté des conclusions d'un très grand intérêt. Ils considèrent, en effet, les signes radiologiques décrits comme quasi constants et beaucoup plus fréquents et significatifs que l'un quel-

conque des autres signes cardinaux du saturnisme (anémie, présence dans le sang d'hématies ponctuées, liseré gingival, présence dans l'urine de quantités anormales de plomb). La constatation de ces signes serait d'un appoint important pour le diagnostic de saturnisme chez l'enfant et le nourrisson, et suffirait à emporter le diagnostic en cas de doute. Les anomalies osseuses dues au plomb, bien que n'entraînant par elles-mêmes aucun trouble fonctionnel, n'en seraient pas moins intéressantes pour cette raison.

Il est regrettable que chez l'adulte il n'y ait pas eu d'étude parallèle faite. Aucun auteur en particulier ne signale de radiographie osseuse faite chez un adulte atteint de saturnisme.

Des recherches systématiques faites chez les individus les plus exposés au plomb, c'est-à-dire les ouvriers (et ils sont nombreux) qui manipulent ce métal, mériteraient, à notre avis, d'être entreprises. On conçoit l'importance qu'aurait en médecine professionnelle la mise au point éventuelle de symptômes radiologiques permettant un dépistage précoce du saturnisme.

Les mêmes considérations s'appliquent du reste exactement au bismuth.

Dans une troisième catégorie se rangent toute une série de troubles analogues au rachitisme commun et engendrés par de nombreux métaux. Ici, les faits sont beaucoup moins nets et frappants que dans les cas précédents ; parfois, même, ils sont contradictoires, les expériences ne reproduisant pas toujours, pour

un même corps, les mêmes manifestations. Surtout, il s'agit là, uniquement de faits expérimentaux qui n'ont reçu jusqu'ici aucune confirmation en clinique humaine.

Leur intérêt réside dans la preuve nouvelle de l'importance des éléments métalliques vis-à-vis du système osseux qu'ils apportent. Mais jusqu'ici aucune application pratique directe ne semble en avoir été retirée.

Il est bien entendu que cette classification que nous venons d'établir est tout à fait artificielle et que nous ne préjugeons en rien du mode d'action de ces différents métaux.

Nous voudrions encore souligner deux points qui sans doute ont une importance dans l'explication des phénomènes observés.

- le premier est l'intensité particulière (sauf en ce qui concerne le cadmium qui n'a été étudié que chez l'adulte) des réactions observées chez l'enfant ou le jeune animal. Il y a là certainement un fait en rapport avec la croissance ; le système osseux paraissant réagir plus vivement à cette période,
- c'est enfin le fait que les lésions constatées siègent toujours (au moins avec un maximum d'intensité) au niveau des extrémités et non en plein corps de l'os.

Ces deux faits ont été du reste établis dans la loi de KÖLLIKER, V. EBNER, POMMER, V. RECKLINGHAUSEN,

selon laquelle au cours des maladies généralisées du squelette, les régions les plus atteintes sont celles où se font des transformations physiologiques continues telles que les mâchoires, les os jeunes, les endroits mécaniquement éprouvés (insertions tendineuses), les os subissant une pression statique considérable.

En dernier lieu, nous avons cherché à nous rendre compte si la classification que nous avons établie d'après les faits cliniques ou expérimentaux relatés correspondait à des faits chimiques précis ; en particulier, si elle répondait à la classification de MENDELIEFF. Il n'y a là rien de bien net. Le plomb et le bismuth qui sont tous deux des métaux lourds, produisant des lésions assez analogues, appartiennent, en réalité, à des groupes différents ayant donc des propriétés assez dissemblables.

Par contre, beaucoup de métaux, produisant des lésions de type rachitique, appartiennent au groupe II des métaux alcalino terreux (magnésium, calcium, béryllium, strontium) auxquels s'ajoute le cadmium.

Cependant, là encore il n'y a rien de bien définitif, étant donné que des métaux ne provoquant pas de réactions osseuses se classent dans les mêmes groupes ; que des métaux du même groupe peuvent donner des anomalies différentes (cadmium et strontium) et que, enfin, des métaux à réactions osseuses comparables se classent dans des groupes différents.

II

Nous voudrions maintenant, pour conclure, essayer d'exposer les différentes théories qui ont été émises dans le but d'expliquer les faits que nous avons relatés. La pathogénie en reste actuellement confuse et discutée.

Quel est le rôle exact joué par les différents métaux dont nous nous sommes occupés dans la détermination des anomalies constatées : Rôle direct ? Rôle indirect ?

Mais, auparavant, nous voudrions rappeler brièvement quelques faits de physiologie osseuse, tant il est vrai que pour comprendre ce qui est pathologique, il faut d'abord connaître ce qui est normal.

Voici quelques rapides notions telles qu'elles sont connues, en particulier depuis les travaux de LERICHE et POLICARD et qui nous paraissent indispensables. Le squelette joue beaucoup plus qu'un rôle de soutien. C'est, avant tout, un réservoir important de sels minéraux (sels de calcium et de phosphore surtout). A ce réservoir l'organisme puise, lorsqu'il en est besoin, pour maintenir son équilibre humoral et c'est ainsi qu'il se fait de façon constante, par l'intermédiaire des vaisseaux et du courant sanguins, des échanges entre le système osseux et le reste des organes. Il semblerait donc logique, de prime abord, d'envisager la physiologie osseuse avant tout sous cet angle.

A côté de cette fonction de réservoir minéral, il convient de ne pas oublier que l'os joue un rôle non négligeable dans l'hématopoïèse.

Ensuite, les lois de l'ostéogénèse réparatrice, chez l'adulte, dominent l'évolution anatomique des maladies osseuses. A l'origine de toute ossification il y a une vasodilatation intense, une raréfaction osseuse consécutive, une préparation des milieux conjonctifs voisins.

Dans un cas pathologique l'ossification n'est qu'un témoin de ce qui s'est passé. En pathologie osseuse les actions vasculaires ont un rôle de premier plan.

Enfin, et en dernier lieu, le mécanisme de la croissance en longueur des os est d'ordre purement cartilagineux.

Il faut savoir aussi que le système osseux est le siège de phénomènes de résorption, entièrement normaux. Le tissu anciennement formé se résorbe progressivement pour faire place à de l'os neuf. Ces phénomènes qui se font presque de façon imperceptible, dans des conditions normales, peuvent s'exagérer sous l'influence des facteurs les plus divers et il semble démontré que la résorption osseuse constitue la lésion élémentaire des maladies du squelette.

Par quoi se traduit cette résorption osseuse ? les phénomènes que nous allons rapporter ont été mis en lumière par LERICHE, POLICARD et JUNG.

Macroscopiquement les os deviennent moins durs, sont le siège d'une vascularisation plus abondante.

A l'examen microscopique on constate un agran-

dissement des espaces médullaires de la spongieuse et des canaux de Havers de la couche compacte. Les travées osseuses, les lamelles sont érodées et diminuent de nombre et d'épaisseur. Les lacunes de Howship (creusées sur le bord de la substance osseuse) sont remplies d'ostéoclastes. Les canaux vasculaires de Volkmann (résultat d'une résorption se produisant dans les os complètement développés) sont ouverts sous le périoste, dans la cavité médullaire ou dans les gros canaux de Havers.

Radiologiquement, ce sont des os à limite plus floue que normalement, donnant une ombre moins noire, tous symptômes localisés ou plus ou moins généralisés, s'accompagnant ou non de remaniements structuraux.

Le syndrome biochimique se traduit par une diminution globale du taux des sels minéraux par rapport à l'os normal, avec augmentation de la teneur en calcium du sang.

Le mécanisme de résorption est double. Elle se fait soit par ostéoclasie (ceci a été démontré par Rutishauser qui, l'étudiant expérimentalement dans les premières heures, a pu en saisir les premiers signes) soit par ostéolyse, les deux phénomènes pouvant s'associer. Nous ne voulons pas décrire plus complètement ces phénomènes qui sont connus.

Or, entre les phénomènes disparates (au moins en apparence) que nous avons relatés, existe ce lien de la résorption osseuse. La traduction en est différente selon les cas, mais en somme dans chacune des trois

catégories que nous avons artificiellement créées, les manifestations morbides débutent toujours par une résorption osseuse. C'est ce qui a amené les auteurs suisses (ASKANAZY-RUTISHAUSER), étudiant ce problème si important de physio-pathologie osseuse à réserver une place importante aux métaux, dans ce qu'ils appellent « les ostéopathies d'origine exogène ».

Mais en parlant de résorption osseuse sous des influences métalliques, on ne fait que constater un phénomène, on ne l'explique pas, et la nécessité se fait sentir d'aller plus avant dans l'étude de ce problème.

Comment agissent les métaux ? ont-ils une action directe sur le squelette ? S'agit-il d'une action toxique sur la cellule osseuse ? ou bien d'une action indirecte provoquée par déséquilibre minéral, modifications du pH sanguin ou de la réserve alcaline ? Y a-t-il intervention du rein ou des glandes endocrines ?

Telles sont les différentes opinions qui ont été défendues et ce sont elles que nous voulons étudier maintenant.

ACTION DIRECTE DU MÉTAL.

L'action directe semble jouer un rôle certain dans le cas de quelques métaux.

Nous avons vu que le plomb et le bismuth trouvaient dans le squelette de véritables centres de dépôt, comme le montrent les différentes analyses chimiques faites. Ce fait est particulièrement net pour le

plomb. Nous ne voulons pas rappeler ici les chiffres trouvés, ils sont mentionnés antérieurement.

Pour les autres métaux, cette action directe semble, à première vue, plus difficile à invoquer : les taux du strontium, du sélénium etc... trouvés dans l'os par dosage sont infimes et ne paraissent pas susceptibles d'avoir agi aussi directement que le plomb et le bismuth.

Pour ces derniers (plomb surtout), il est vraisemblable que l'intensité des lésions observées dépend au moins en grande partie du stockage du métal dans le tissu osseux. Cependant, il doit exister d'autres raisons expliquant l'apparition des manifestations pathologiques constatées.

Une action toxique sur la cellule osseuse ne paraît pas devoir être retenue. Pour MM. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et SHAPIRA une action toxique se traduirait par une irréversibilité des lésions.

Or, l'expérience a montré qu'il n'en était rien : les manifestations radiologiques à type de syndrome de Milkman observées dans les intoxications chroniques par le cadmium, disparaissant après traitement par le calcium et vitaminothérapie, en sont une preuve, ainsi que les modifications des aspects radiologiques visibles dans le saturnisme, qui s'estompent progressivement lorsque l'intoxication a cessé, jusqu'à disparaître complètement avec le temps.

Enfin, autre preuve, il y a restauration graduelle du pouvoir calcifiant des os atteints de rachitisme au strontium.

Il n'y a donc là rien d'irréversible au moins cliniquement et radiologiquement, et l'action toxique sur la cellule osseuse paraît peu vraisemblable.

Toutes ces raisons étant insuffisantes, il faut se résigner à faire intervenir d'autres facteurs.

DÉSÉQUILIBRE MINÉRAL.

Le rôle d'un déséquilibre minéral semble plausible et il trouve des défenseurs dans MM. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et SHAPIRA.

Le déséquilibre s'expliquerait de la façon suivante : Il y aurait combinaison des métaux avec le phosphore provenant de l'os. Des phosphates insolubles prendraient naissance en particulier au niveau de l'intestin qui, secondairement, seraient éliminés.

Ce mode d'action semble intéressant à retenir, surtout en ce qui concerne les lésions de type rachitique. Le métal (strontium-fer) se substituerait au calcium dans ses combinaisons avec le phosphore. Mais les phosphates ainsi formés seraient insolubles, d'où déperdition en phosphore et en calcium, hypophosphorémie et production secondaire de lésions de type rachitique.

Pour le plomb et le bismuth on connaît les analogies de leur métabolisme avec celui du calcium. Les différents auteurs qui se sont occupés du problème ont confirmé ce phénomène. Les troubles osseux provoqués sont de véritables troubles métaboliques. Mais expérimentalement il semble que, pour se pro-

duire, ces modifications métaboliques aient besoin de facteurs adjuvants tels que des modifications de l'équilibre acidobasique humoral et du régime alimentaire.

GRANT et CALVERY expérimentant sur le rat montrèrent en effet que (en considérant l'aspect général de l'animal et en se basant sur le critère de sa croissance) le plomb se montrait beaucoup moins toxique quand ils étaient soumis à un régime riche en phosphore et pauvre en calcium que lorsqu'ils sont maintenus à un régime pauvre en phosphore et riche en calcium.

Pour les autres métaux, ce déséquilibre minéral jouerait peut-être un rôle plus important comme tendraient à le prouver différentes expériences qui montrent la possibilité de prévenir le rachitisme expérimental par l'administration de phosphates et de glycérophosphates de calcium et l'impossibilité de créer un rachitisme lorsque le sel métallique rachitigène est administré sous forme de phosphates. Cette intervention du taux du phosphore et du calcium administrés en même temps que le sel métallique est prouvée par toutes les expériences faites.

Ce sont, par exemple, les conclusions expérimentales de ROGOZINSKI. Cet auteur expérimentant sur des rats blancs à l'aide de carbonate de magnésium basique, constata que :

— en alimentant les animaux avec un régime riche en calcium et en phosphore, un excès de magnésium

dépassant même dix fois la quantité optima était bien supporté et n'exerçait aucune influence négative ni sur la croissance des animaux, ni sur le taux de la cendre de leurs os ;

— au cours d'un régime pauvre en calcium et contenant du phosphore en quantité suffisante, le magnésium n'aurait pas d'action sur la croissance et la teneur des os en cendres.

— dans un régime rachitique typique, pauvre en phosphore et contenant un grand excès de calcium, une substitution partielle du magnésium au calcium exerçait une influence favorable sur la minéralisation de l'os ; une substitution totale n'amenait pas un aspect rachitique typique, mais la croissance des animaux était arrêtée. Un excès de magnésium absorbé en même temps qu'un excès de calcium n'améliorait pas la minéralisation de l'os.

Cet ensemble de constatations semblerait prouver que l'addition d'un excès de magnésium au régime est susceptible d'agir de manière différente selon la teneur du régime en calcium, magnésium et phosphore.

Ceci tendrait à prouver également qu'en fait, le magnésium se montre un facteur antifixateur du calcium beaucoup plus qu'un toxique véritable.

En plus de la précipitation intestinale du phosphore existerait, selon MM. VILLARD, JUSTIN-BESANÇON, et SHAPIRA, une perturbation du facteur local de calcification, distinct de la phosphatase osseuse dont le taux et l'action sont inchangés.

ACIDOSE.

En dehors de ce facteur de déséquilibre minéral, on a invoqué dans la pathogénie des ostéopathies d'origine métallique des modifications de la réserve alcaline, qui se feraient dans le sens d'une acidose.

Pour les métaux lourds comme le bismuth et le plomb cette hypothèse mérite d'être examinée. On a pu constater, en effet, à ce sujet, des faits troublants.

AUB et MINOT étudiant les conditions favorisant ou retardant la libération de plomb à partir des os ont fait des expériences sur des chats : ils ont constaté que pendant l'inanition des symptômes aigus de saturnisme pouvaient apparaître ; à l'autopsie, le plomb était trouvé plus largement répandu à travers le corps qu'au cours des intoxications chroniques. Il y aurait, au cours de l'inanition, des troubles du métabolisme permettant la libération du plomb à partir des os où ils étaient retenus. Pensant qu'il s'agissait là d'une acidose les auteurs voulurent vérifier cette hypothèse.

Des ouvriers du plomb furent placés à un régime pauvre en calcium et on leur donna soit de l'acide chlorhydrique ou phosphorique, soit du chlorure d'ammonium à fortes doses : il s'ensuivit une augmentation considérable de l'excrétion du plomb.

D'autre part, reprenons l'expérience consistant à faire passer une solution de plomb de concentration connue à travers de l'os écrasé, jusqu'à ce que le plomb soit complètement absorbé. On observe que le degré

d'absorption dépend du pH et qu'elle serait la plus grande à pH 7 ou 8, la quantité absorbée diminuant à mesure que la solution devient plus acide.

Toutes ces expériences tendraient à prouver que l'équilibre acidobasique du milieu humoral joue un rôle dans la fixation ou l'élimination du plomb et donc dans le déterminisme des anomalies constatées dans le saturnisme.

RÔLE DU FACTEUR RÉNAL.

Lié à cette acidose, existe le rôle possible d'un facteur rénal. Cette théorie de l'acidose rénale a trouvé son origine dans la constatation des troubles du métabolisme minéral dans les néphrites chroniques : hypocalcémie avec augmentation du phosphore inorganique et acidose d'une part, et existence de manifestations osseuses au cours des néphrites, d'autre part.

RUTISHAUSER, en Suisse, CARNOT, en France, ont rapporté les observations de malades ayant présenté, en plus d'une néphrite, des lésions osseuses se traduisant avant tout par des phénomènes de décalcification localisée ou plus ou moins généralisée. Dans un cas de RUTISHAUSER, l'examen histologique permit la constatation de phénomènes de résorption osseuse avec ostéoclasie.

RUTISHAUSER estimait que le mécanisme de ces faits dans un cas de ce genre est toujours le même et lié à l'acidose. Sous l'influence de l'acidose le calcium

ionisé augmente et se trouve éliminé en excès. Pour compenser ces pertes, l'organisme emprunte à ses réserves calciques ; il se produit une décalcification du squelette et il y a production d'une ostéite fibreuse.

A cette conception, MM. VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et SHAPIRA objectent que le rôle de l'acidose est discutable, étant donné d'une part, que l'acidose n'entraîne nullement, d'une manière constante, des altérations osseuses et d'autre part, qu'elle n'est pas constante ni au cours du rachitisme commun ni au cours du rachitisme rénal. Enfin, même si l'acidose était un phénomène constant, son rôle devrait être discuté : elle peut être interprétée soit comme un facteur primordial de la réaction osseuse, soit comme une coïncidence, liée aux troubles du métabolisme. Et ici réapparaît le rôle du déséquilibre minéral.

RÔLE DES GLANDES ENDOCRINES.

Certains auteurs ont enfin fait jouer un rôle aux glandes endocrines dans le déterminisme des ostéoses métalliques. Cette hypothèse est fondée en partie sur la fréquence de l'hypertrophie des glandes parathyroïdes dans les rachitismes expérimentaux et sur l'analogie des réactions provoquées par l'injection d'un extrait parathyroïdien et d'un sel métallique, le plomb par exemple (exp. de RUTISHAUSER).

Pour cet auteur, les parathyroïdes seraient douées d'un rôle antitoxique, fait en accord avec les expériences de HUNTER qui, par l'injection de parathor-

mine augmente l'élimination du plomb. De plus, le plomb, et éventuellement d'autres métaux, peuvent avoir une double action : directe sur la parathyroïde, indirecte pouvant s'expliquer par formation de Phosphate de plomb au niveau de l'os et libération de calcium qui détermine une hyperplasie parathyroïdienne. Enfin, OBERLING et GUÉRIN reprenant l'étude des hyperplasies parathyroïdiennes par carence minérale chez la poule observent que l'hyperplasie peut être suffisante dans certains cas pour faire croire à l'existence d'un adénome.

Ainsi pourrait-on considérer qu'il n'y a pas de différence tranchée entre l'ostéose parathyroïdienne et les ostéoses par déséquilibre minéral.

En conclusion, nous pouvons constater que la pathogénie des manifestations osseuses au cours des intoxications par les métaux est loin d'être élucidée. Certains métaux, susceptibles de se déposer en quantités importantes au niveau des os, doivent vraisemblablement jouer un rôle direct. En tous cas ils sont responsables en grande partie des aspects radiologiques observés.

Cependant ce rôle direct ne peut être prouvé pour beaucoup d'autres corps, et il faut faire intervenir des troubles beaucoup plus complexes. Le rôle d'un déséquilibre minéral paraît avoir une importance certaine et reste parmi celles des hypothèses les plus plausibles.

Toutefois on peut admettre logiquement que les différents facteurs s'intriquent et combinent leur action.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes efforcés dans ce travail, beaucoup plus d'exposer des faits que de chercher à les expliquer.

Nous avons été amenés à constater que :

1° Un grand nombre de métaux sont susceptibles de provoquer des modifications osseuses appréciables ;

2° Les modifications observées sont différentes selon les cas au point de vue étiologique, clinique, anatomique.

C'est ainsi que nous avons successivement vu :

- le cadmium provoquer des lésions d'origine professionnelle se traduisant par un syndrome clinique et radiologique comparable au syndrome de Milkman.
- le plomb provoquer : d'une part, des lésions radiologiques au niveau des os en période de croissance, d'une grande valeur dans le diagnostic du saturnisme chez l'enfant et le nourrisson,
- d'autre part, des lésions d'ostéite fibreuse

dans des cas d'intoxication professionnelle chez l'adulte, n'ayant été étudiées jusqu'ici qu'au point de vue anatomique,

- le bismuth, aboutir à des lésions comparables d'origine thérapeutique,
- un certain nombre de métaux, enfin, susceptibles de favoriser ou de créer un rachitisme expérimental.

3^o L'importance pratique de ces phénomènes est surtout nette dans le cas du cadmium, du plomb, et du bismuth ;

4^o La pathogénie de ces troubles osseux reste actuellement extrêmement confuse: Il semble toutefois que le rôle d'un déséquilibre minéral soit prépondérant. Le rôle du facteur rénal et endocrinien n'a pas encore été élucidé de façon certaine.

Vu : le Président de la thèse,
N. FIESSINGER.

Vu : le Doyen,
A. BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Gilbert GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

- CARNOT et LAFITTE. — Néphrite initiale. Ostéomolacie. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 11 mars 1938, p. 427.
- HELD. — Les Paradentoses et leur traitement.
- JUNG. — Les mécanismes de la résorption osseuse. *Revue de Chirurgie*, 1937.
- LERICHE et POLICARD. — Physiologie normale et pathologique de l'os.
- LERICHE et POLICARD. — Notions physiologiques à connaître pour la compréhension de la pathologie osseuse. *Presse médicale*, 10 octobre 1928.
- LERICHE et JUNG. — Recherches sur l'action de l'extrait parathyroïdien sur le squelette. *Presse médicale*, 20 décembre 1933.
- MEULENGRACHT. — Ostéomolacie de la colonne vertébrale consécutive à l'abus de laxatifs. *The Lancet*, octobre 1938.
- QUELOZ. — Les ostéodystrophies métalliques expérimentales. Thèse de Genève, 1937.
- RAVAULT, GRABER, DUVERNAY, LÉGER. — Les ostéoporoses rachidiennes douloureuses. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 février 1939, p. 69.
- RUTISHAUSER. — Considérations sur l'ostéodystrophie rénale. *Presse médicale*, 17 décembre 1940.
- VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, SHAPIRA. — Le rôle des substances minérales en pathologie expérimentale. *Revue du Rhumatisme*, 1939, p. 645.

BÉRYLLIUM

COMAR. — Thèse de Paris, 1935.

CASTELLINO (Nicolo). — Ricerche sulla pathologia della chimica industriale moderna, 1938, XVI.

BISMUTH

CAFFEY. — Changes in the growing skeleton after the administration of bismuth. *American Journal of diseases of Children*, janvier 1937.

DESOILLE. — Ostéopathies bismuthiques. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 160.10, t. 17.

LEVESQUE. — Anomalies radiologiques des os après traitement bismuthique. *Paris médical*, 10 décembre 1941.

MICHALLET. — Sur un cas d'ostéopathie bismuthique. Thèse de Lyon, 1939.

RACOUCHOT. — Ostéopathies bismuthiques. *Journal de Médecine de Lyon*, 5 juin 1939 et *Bulletin de la Société française de Dermatologie*, avril 1939.

CADMIUM

•

LAFITTE et GROS. — Les lésions osseuses de l'intoxication chronique par le cadmium. *Presse médicale*, 20 juin 1942.

LAFITTE et GROS. — *Id.* *Archives des maladies professionnelles*, t. 4, n^{os} 5 et 6, 1942.

LEBOURG. — La dent jaune cadmique. *Presse médicale*, 18 juillet 1942.

NICAUD, LAFITTE, GROS et GAUTIER. — Syndrome de Milkman chez un ouvrier d'une usine de cadmium. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 5 juin 1942.

NICAUD, LAFITTE, GROS. — Les lésions osseuses de l'intoxication chronique par le cadmium. *Société médicale des Hôpitaux*, séance du 5 juin 1942.

FER

BROCK et DIAMOND. — *Journal of Pediatrics*, 1934, n° 4, p. 442.

CLÉMENT (Robert). — La maladie de Kaschin Beck. *Presse médicale*, 23 avril 1941, p. 431.

MAGNÉSIUM

MOURIQUAND, LEULIER, ROCHE. — Magnésium et rachitisme expérimental. *C. R. Société de Biologie*, 1931, p. 677.

ROGOZINSKI et GLOWCZYNSKI. — Rachitisme expérimental. Influence des sels de magnésium. *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1935, p. 89.

PLOMB

ASKANAZY. — *Revue médicale de la Suisse Romande*, 1936, p. 649.

CAFFEY. — Lead Poisoning associated with active rickets. *American Journal of diseases of children*, avril 1938.

CALVERY, GRANT, LANG, MORRIS. — Influence of Calcium and Phosphorus on the storage and toxicity of lead and arsenic. *Journal of Pharmacology and experimental thérapeutics*, décembre 1938, vol. 64, p. 446-457.

CALVERY. — Effets chroniques de l'ingestion de plomb et d'arsenic. *Journal American Medical Association*, vol. III, n° 19, novembre 1938.

HUNTER. — Métabolisme du calcium et du phosphore. *The Lancet*, 1930, p. 1005.

- IRVING GRAY. — Recent progress in the treatment of plumbism. *Journal American Medical Association*, 1935, vol. 104, p. 200.
- KEHOE. — Etudes expérimentales sur l'absorption et l'excrétion du plomb avec quelques applications pratiques. Extrait de *The Journal of Medicine*, vol 16, p. 527-532, 1935.
- PARK, JACKSON. — X Ray shadows produced by lead in growing bones. *Journal of Pediatrics*, avril 1933, vol. 3.
- PARK, JACKSON et KAJDI. — X Ray Shadows produced by lead in the X Ray pictures of the growing skeeton. *American Journal of diseases of children*, 1931, vol. 41, p. 485.
- RUTISHAUSER, BROCCARD et BIANCHI. — Les premiers signes d'ostéite fibreuse. *Presse médicale*, 15 mai 1935, p. 789.
- SLATER, ROCHE, LYNCH. — Analysis of bones for lead. *The Lancet*, II, 1934, p. 854.
- STANLEY RODGERS, PECKETJUPE. — Lead Poisoning in children, *The Lancet*, II, 1934.
- VOGT. — Diagnostic radiologique de l'intoxication saturnine chez le nourrisson et les enfants. *Journal American Medical Association*, 1932, vol.98, p. 125.
- YASUNAGA. — L'intoxication saturnine chronique des nourrissons au Japon. *Le Nourrisson*, janvier 1936.

SÉLÉNIUM

- BAUER. — *Archiv. f. gewerbepath. u. gewerbehyg*, 29 juillet 1940, t. 10, p. 117-132.

STRONTIUM

- LEHNERDT. — *Beit. f. path. anat.*, n° 47, p. 215, 1920.
- MOURIQUAND, LEULIER, NOGIER. — Recherches sur la

fixation du strontium dans le rachitisme expérimental. *C. R. Société de Biologie*, séance du 10 janvier 1931, p. 18.

MOURIQUAND, LEULIER, BERNHEIM. — Les facteurs antifixateurs du calcium. *Presse médicale*, 27 mai 1931.

CASTELLINO (Nicolo). — Il lavoro nella chimica industriale.

ROCHE (A.), et MOURGUE. — Rachitisme au strontium et déminéralisation des os longs chez les animaux adultes. *C. R. Société de Biologie*, 1939, p. 1136-1138.

SHIPLEY, PARK, MC. COLLUM, SIMMONDS. — Studies on experimental rickets. *Bulletin of the John Hopkins Hospital*, 1922, n° 33, p. 216.

